

Aus der Abteilung Kardiologie der Medizinischen Klinik I
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Direktor der Abteilung Kardiologie: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber
Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Die interventionelle Therapie der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter

Klinische Evaluation des Rostocker „IRONIC“ - Konzeptes

(Interventional Repair Of Non-Infant Coarctation)

HABILITATIONSSCHRIFT

zur

Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von: Dr. med. Stephan Kische
geboren am: 13. Juni 1977 in Rostock

Rostock, den 01.05.2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
Rembrandtstraße 16/17
D-18057 Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-H. Sievers
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Norbert Frey
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Schittenhelmstr. 5
D-24105 Kiel

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Nienaber
Universitätsklinikum Rostock
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I, Abteilung Kardiologie
Ernst-Heydemannstr. 6
D-18057 Rostock

Verteidigungsdatum: 24.10.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
2. Grundlagen.....	6
2.1 Epidemiologie und Einteilung der Aortenisthmusstenose.....	6
2.2 Pathogenese der Aortenisthmusstenose.....	8
2.3 Pathophysiologie und klinische Manifestation.....	10
2.4 Natürlicher Verlauf bei adulter Isthmusstenose.....	12
2.5 Diagnostische Verfahren.....	13
2.6 Behandlungsindikation bei Patienten mit adulter Isthmusstenose.....	16
2.7 Operative Korrektur der Aortenisthmusstenose.....	17
2.8 Interventionellen Therapie der Aortenisthmusstenose.....	20
2.9 Studiendesign und Formulierung der Fragestellung.....	24
3. Patienten und Methoden.....	25
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	25
3.2 Präinterventionelle Diagnostik.....	27
3.3 Analyse der thorakalen Aorta.....	28
3.4 Verwendetes Stentsystem.....	30
3.5 Technischer Ablauf der interventionellen Prozedur.....	31
3.6 Datenerfassung und statistische Auswertung.....	32
4. Ergebnisse der IRONIC – Studie.....	33
4.1 Periprozedurale Ergebnisse.....	33
4.2 Klinischer Langzeitverlauf.....	36
4.3 Ergebnisse der seriellen Schnittbilddiagnostik.....	37
4.4 Systemischer Blutdruck nach Stentimplantation.....	39
5.0 Diskussion der Ergebnisse.....	41
5.1 Prozedurale Sicherheit der interventionellen Therapie.....	41
5.2 Vergleich operativer und interventioneller Strategien.....	44
5.3 Hypertonie und vaskuläres Risiko.....	45
5.4 Die Performance selbst-expandierender Nitinol-Stents.....	46
5.5 Differentialtherapeutischer Einsatz gecoverter Stents.....	48
5.6 Innovative Entwicklungen auf dem Gebiet der interventionellen Therapie.....	52
6. Zusammenfassung.....	54
7. Anhang.....	56
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	56
7.2 Literaturverzeichnis.....	57
7.3 Curriculum vitae.....	69
7.4 Publikationsverzeichnis.....	70
7.5 Eidesstattliche Erklärung.....	77

1. Einleitung

Herzfehler sind mit einer Inzidenz von 7.5 pro 1000 Lebendgeborenen die häufigsten angeborenen Erkrankungen des Menschen. Jedes Jahr werden in Deutschland ca. 6000 Kinder mit einem Herzfehler geboren. Infolge fachübergreifender Fortschritte in der Diagnostik und Therapie kongenitaler Vitien überleben heute bis zu 85% dieser jungen Patienten. Nach epidemiologischen Schätzungen leben in Deutschland ca. 120 000 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. Diese Menschen bedürfen einer dauerhaften, spezialisierten Betreuung und im Einzelfall wiederholter Katheterinterventionen und Operationen. Die Aortenisthmusstenose gehört zu den häufigsten kongenitalen Vitien und macht etwa 5-8% aller angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen aus. Sie bezeichnet eine angeborene, pathologische Verengung der Aorta, die sich meist direkt distal vom Abgang der linken A. subclavia befindet und auch als „Coarctatio aortae“ bezeichnet wird. Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes im Jahre 1760 geht auf Giovanni Battista Morgagni zurück. Pathomorphologisch entsteht die Isthmusstenose durch eine Verdickung und Protrusion der Media in das Aortenlumen, unter Einbeziehung duktales Gewebes und proliferativer Intima. Formal kann die Coarctation entsprechend ihrer anatomischen Beziehung zum Ductus arteriosus bzw. Lig. arteriosum sowohl präduktal, juxta-duktal als auch postduktal lokalisiert sein. Die „infantile“ präduktale Form ist mit einem offenen Ductus arteriosus Botalli und häufig mit weiteren intrakardialen Defekten assoziiert. Der resultierende Rechts-links-Shunt mit Zyanose der unteren Körperhälfte und Rechtsherzbelastung führt frühzeitig zu einer bedrohlichen Situation des Kleinstkindes und erfordert eine umgehende operative Korrektur. Bei der Coarctation von „adulten“ Typ erreichen die betroffenen Patienten häufig ohne Korrektureingriff das Erwachsenenalter. Es handelt es sich um eine umschriebene post- bzw. juxta-duktale Stenose mit oblitertem Ductus arteriosus Botalli. Diese Malformation tritt meist isoliert auf und ist gelegentlich mit einer bikuspiden Aortenklappe assoziiert. Leitsymptom der adulten Coarctation ist eine oft therapieresistente Hypertonie der oberen Körperhälfte mit Begleitsymptomen wie Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel und Nasenbluten. Ausdruck einer Minderperfusion der unteren Extremität sind kalte Füße und Symptome einer Claudicatio. Abhängig von der Ausprägung möglicher Kollateralkreisläufe zwischen Aorta thoracica und Aorta abdominalis können die Patienten aber auch beschwerdearm oder sogar beschwerdefrei sein. Erst im mittleren Lebensalter wird die Klinik durch Folgeerkrankungen der chronischen Hypertension wie linksventrikuläre Hypertrophie, myogener Dilatation des linken Ventrikels mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, zerebralen Blutungen bzw. Ruptur oder Dissektion der Aorta dominiert. Ohne operative oder katheterinterventionelle Korrektur verstirbt die Hälfte der Patienten mit adulter Isthmusstenose bis zum 30. Lebensjahr, und weniger als 25% erreichen unbehandelt das 50. Lebensjahr. Als klassische Operationsindikation gilt eine relevante prästenotische Hypertonie mit einem Druckgradient über Isthmusstenose von mehr als 20 mmHg. Die postoperative Mortalität nach chirurgischer Korrektur einer isolierten Aortenisthmusstenose im frühen Erwachsenenalter liegt unter 1%. Im höheren Lebensalter nehmen perioperative Komplikationen infolge degenerativer Veränderungen der Aorta zu, wobei transiente oder permanente neurologische Defekte und Querschnittslähmungen zu den schwerwiegendsten Komplikationen zählen. Das funktionelle Operationsergebnis ist in der Regel gut,

problematisch ist jedoch die hohe Inzidenz postoperativer Nahtaneurysmen und später Restenosen bei jeweils ca. 9% der versorgten Patienten. Ungeachtet optimierter chirurgischer Strategien ist die mittlere Überlebensdauer bei Operationen nach dem 40. Lebensjahr mit einer 15-Jahre-Überlebensrate von 50% weiterhin deutlich reduziert. Die Spätletalität nach operativer Korrektur wird wesentlich durch die Persistenz einer arteriellen Hypertonie und deren kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bestimmt. Insbesondere ist die akzelerierte Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung zu beobachten, die für 37% der späten Todesfälle verantwortlich ist. Eine vielversprechende Erweiterung des therapeutischen Armamentariums zur Behandlung der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter ergab sich mit Einführung endovaskulären Rekonstruktionsverfahren wie Ballonangioplastie und Stentimplantation. Die perkutane Therapie der Aortenisthmusstenose stellt in der Hand des erfahrenen Interventionalisten eine weitgehend unkomplizierte, schmerzarme und narkosefreie Prozedur dar. Kombiniert mit einer aus verkürzten Hospitalisations- und Rehabilitationszeiträumen resultierenden Kostenersparnis sowie mindestens vergleichbaren funktionellen Ergebnissen nimmt die interventionelle Therapie eine zunehmende Bedeutung in der Behandlung der adulten Form der Aortenisthmusstenose ein. In der vorliegenden Arbeit wird vor dem Hintergrund interdisziplinärer Kontroversen die endoluminale Stent-Rekonstruktion der adulten Aortenisthmusstenose mit selbstexpandierenden Stents (***IRONIC***-Konzept; ***Interventional Repair Of Non-Infant Coarctation***) vorgestellt und deren Wertigkeit anhand eigener Daten und einer umfassenden Literaturanalyse diskutiert.

2. Grundlagen

2.1 Epidemiologie und Einteilung der Aortenisthmusstenose

Die Aortenisthmusstenose tritt mit einer Inzidenz von 4 auf 10.000 Lebendgeburten auf und wird bei 5-8% aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern beobachtet. Das männliche Geschlecht ist im Verhältnis 3:1 häufiger betroffen. Im Erwachsenenalter kann bei ca. 0.5% aller Patienten mit arterieller Hypertonie eine Aortenisthmusstenose als Ursache diagnostiziert werden. In Verbindung mit extrakardialen Fehlbildungen wurde die Coarctatio aortae bei autosomal-rezessiv (z.B. Ellis-Van-Creveld-Syndrom) und autosomal-dominant vererbten Chromosomenanomalien (z.B. Noonan-Syndrom), bei genetisch determinierten Bindegewbserkrankungen (z.B. Marfan-Syndrom), bei Chromosomenabberationen wie dem XO-Turner-Syndrom sowie bei autosomalen Trisomien (z.B. Edward- und Downsyndrom) beschrieben. Beim Turner-Syndrom ist eine Aortenisthmusstenose mit einer Häufigkeit von bis zu 15% die häufigste assoziierte Gefäßanomalie.

Als „Isthmus der Aorta“ wird der physiologisch gering eingeengte Abschnitt zwischen dem Abgang der linken A. subclavia und dem Übergang des transversen Aortenbogens in die Aorta descendens bezeichnet. Ist das Lumen dieser Gefäßregion um mehr als 25-30% des Durchmessers der Aorta ascendens verringert, so liegt definitionsgemäß eine Aortenisthmusstenose (lat. Coarctatio aortae) vor. Während in der Fetalzeit bei weit offenem Ductus arteriosus Botalli die hämodynamischen Auswirkungen dieser Obstruktion ohne wesentliche Bedeutung sind, werden sie bei postnatalem Wechsel zur neonatalen Zirkulation mit fortschreitender Verengung bzw. Verschluss des Duktus zunehmend wirksam. Die isolierte, lokalisierte Form mit normal entwickelten Isthmus wird als „post- bzw. juxtaduktale Coarctation“ bezeichnet und entspricht der sog. „adulten Aortenisthmusstenose“ (Abb.1). Sie bleibt in der Regel bei mittelgradiger Obstruktion und ausreichend entwickeltem Umgehungskreislauf bis zum Kindes- bzw. Erwachsenenalter symptomfrei und führt nur bei hochgradiger Einengung, plötzlichem Verschluss des Duktus und gleichzeitig noch fehlendem Kollateralkreislauf zu einer akuten Dekompensation im Säuglingsalter (Abb. 2). Persistiert dagegen der Ductus arteriosus, so ist die Stenose vorrangig „präduktal“, d.h. proximal der Einmündungsstelle des persistierenden Duktus lokalisiert. Bei diesem früher als „infantile Aortenisthmusstenose“ bezeichneten Coarctationstyp besteht in etwa 80% der Fälle eine variabel ausgeprägte tubuläre Hypoplasie des prästenotischen Aortenbogens; zusätzlich werden bei etwa 50% dieser Patienten weitere schwerwiegende intrakardiale Fehlbildungen beobachtet. Als „komplizierte“ oder „komplexe“ Form ist die infantile Coarctation zusätzlich zum persistierenden Ductus arteriosus Botalli mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen wie Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt oder Subaortenstenose kombiniert. Selten werden lokalisierte Stenosen des Aortenbogens proximal des Abgangs der A. subclavia sinistra (Arkusstenosen) und im Bereich der Aorta descendens (Descendensstenosen) beobachtet. Sie werden als sog. „atypische Coarctationen“ bezeichnet und sind meist mit weiteren kardialen Fehlbildungen assoziiert.

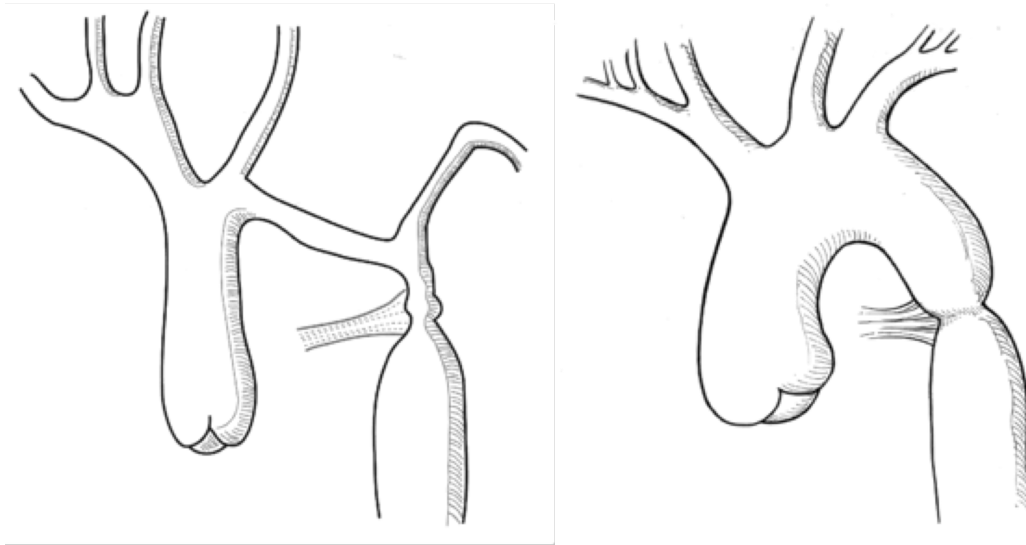


Abb. 1 Klassische Einteilung der Aortenisthmusstenose in „infantile“ (links) und „adulte“ Form.



Abb. 2 Makroskopisches Präparat einer „adulten“ Aortenisthmusstenose in loco typico.

2.2 Pathogenese der Aortenisthmusstenose

Pathogenetisch liegt der Coarctation ektopes Gewebe des Ductus arteriosus Botalli zu Grunde, das die Aortenwand zangenartig umgibt und durch postnatale Schrumpfung eine Stenose des Aortenisthmus verursacht (Abb. 3). Diese bereits im Jahre 1855 durch Josef Skoda formulierte These (Skoda'sche Theorie) [1] bietet jedoch keine Erklärung für die ausgeprägte anatomische Variabilität der Erkrankung, deren Spektrum lokalisierte Stenosen, tubuläre Hypoplasien des Aortenbogens und kardialen Malformationen einschließt. Der erweiterte embryologische Erklärungsansatz basiert auf der Annahme einer Fehldifferenzierung embryonaler Kiemenbogenarterien, die sich postpartal in Form einer Aortenisthmusstenose manifestieren. In der 6. bis 8. Schwangerschaftswoche entwickeln sich aus den paarig angelegten Kiemenbogenarterien die endgültigen Gefäße, wobei im Falle der Aortenisthmusstenose besonders die linke 4. Kiemenbogenarterie, die den Aortenbogen bis zum Isthmus bildet, und die linke 6. Kiemenbogenarterie, die in ihrem distalen Abschnitt in die Aorta dorsalis übergeht und den Ductus arteriosus Botalli liefert, von Interesse sind (Abb. 4). Neuere Untersuchungen haben auf die Bedeutung genetischer Anomalien wie der Mikrodeletion 22q11 hingewiesen, die über embryonale Entwicklungsstörungen von Zellen der kranialen Neuralleiste u.a. zu kardialen und aortenbogenassoziierten Differenzierungsstörungen beitragen. Möglicherweise sind auch die bei 10% der Patienten vorliegenden intrakraniellen Aneurysmen als Ausdruck einer systemischen Gefäßerkrankung infolge einer Alteration der Neuralleistenzellen zu werten, die ebenso bei der Entwicklung der cervicocephalischen Gefäße eine entscheidende Rolle spielen [2,3]. Hämodynamische Modelle zur Entstehung der Aortenisthmusstenose basieren auf klinischen Beobachtungen, nach denen Häufigkeit und Schweregrad der tubulären Bogenhypoplasie bei zusätzlicher Obstruktion im linksventrikulären Ausflustrakt bzw. bei Vorliegen eines VSD deutlich zunehmen. Der resultierende Rechts-Links Shunt mit verminderter Perfusion der aufsteigenden Aorta infolge eines vermehrten Abflusses über den Ductus arteriosus könnte ein entscheidender Faktor in der Morphopathogenese des Aortenbogens darstellen. Bestärkt wird diese hämodynamisch begründete Vorstellung durch neuere tierexperimentelle in vivo Studien, die den Einfluss der intrakardialen Hämodynamik als epigenetischen Schlüsselfaktor der embryonalen Kardiogenese herausstellen [4].

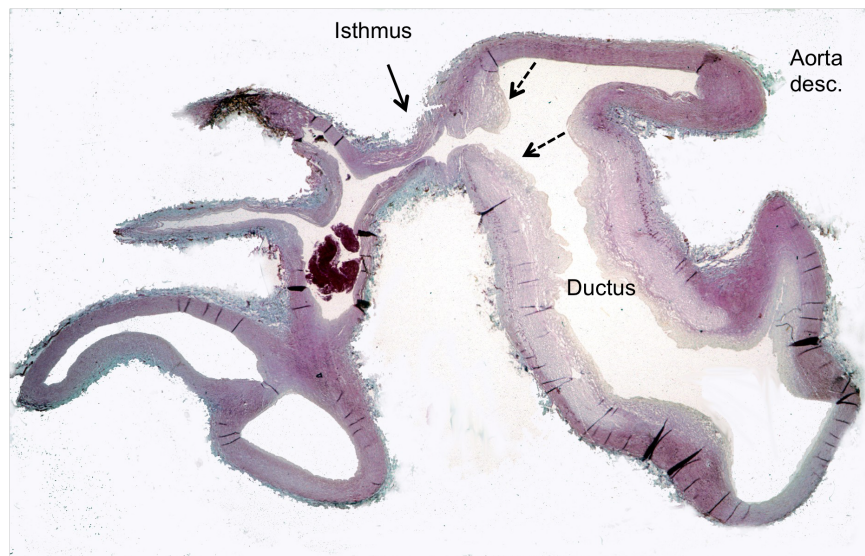


Abb. 3 Histologisches Präparat einer infantilen Aortenisthmusstenose mit offenem Ductus Botalli

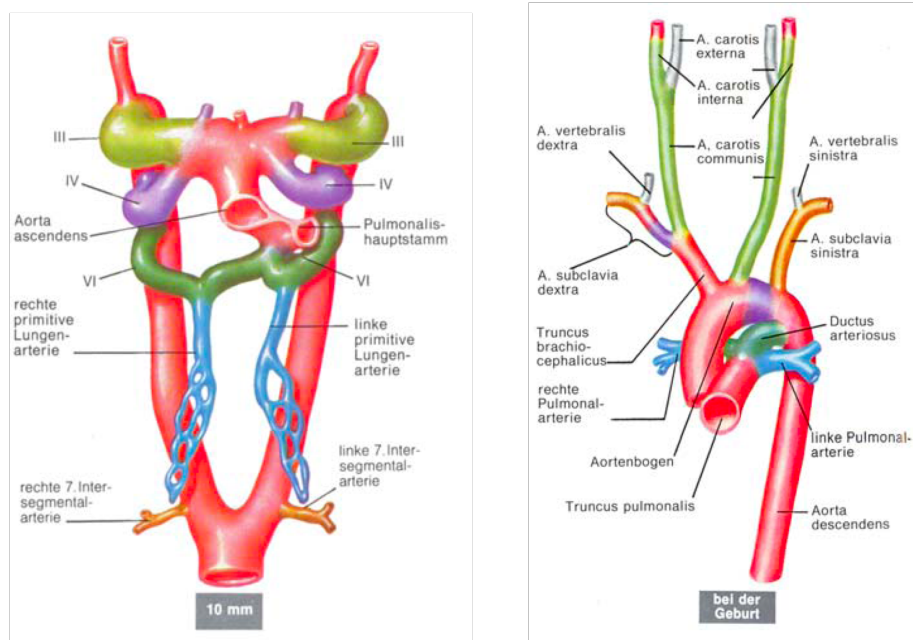


Abb. 4 Schematische Darstellung der Embryogenese des Aortenbogens und der herznahen Gefäße

2.3 Pathophysiologie und klinische Manifestation

Bei Patienten mit isolierter Aortenisthmusstenose entwickelt sich eine arterielle Hypertonie im Bereich der oberen Körperhälfte mit Druckwerten, die bei 80-94% der Patienten bis zum 18. Lebensjahr über der 90% Perzentile der altersentsprechenden Normwerte liegen. Gleichzeitig kommt es bei ausgeprägter Stenose und wenig ausgebildetem oder fehlenden Kollateralkreislauf zu einer arteriellen Hypotonie im poststenotischen Bereich. Die Ätiologie der brachiocephalen arteriellen Hypertonie ist nicht vollständig geklärt. Es werden ein direkter hydromechanischer Faktor, bedingt durch das Strömungshindernis im Isthmusbereich sowie die herabgesetzte vaskuläre Compliance der präisthmischen Aorta, eine neurale Genese mit Fehladaptation (sog. „Resetting“) der prästenotisch lokalisierten Barorezeptoren, eine verstärkte neurohumorale Aktivität im Sinne erhöhter Katecholaminspiegel und schließlich eine gesteigerte Renin-Angiotension-Aldosteron-Aktivität diskutiert, die durch eine renale Minderperfusion ausgelöst wird. Mit zunehmendem Alter bildet sich bei normalem Minutenvolumen des linken Ventrikels sowie ausgeprägtem Druckgradienten an der Stenose ein Kollateralkreislauf zwischen oberer und unterer Körperhälfte. Dieser geht von den Brachiocephalgefäßen aus und verläuft im wesentlichen mit umgekehrter Strömungsrichtung über die Interkostalarterien zur Aorta descendens. Entspringt die rechte A. subclavia als A. lusoria (3-4%) oder aber die linke A. subclavia distal der Stenose oder im Stenosebereich, so ist eine arterielle Hypertonie infolge des nur einseitig ausgebildeten Kollateralnetzwerkes nur am linken bzw. am rechten Arm nachweisbar. In ca. 30% der Fälle bestehen Assoziationen mit einer bikuspiden Aortenklappe, bei 10-20% der Patienten ist eine klinisch relevante Aorteninsuffizienz und bei 8% eine Aortenklappenstenose nachweisbar. Strukturanomalien an der Mitralklappe werden in bis zu 60% der obduzierten Patienten gefunden, manifestieren sich als jedoch in nur etwa 7-10% der Patienten als klinisch relevanter Mitralfehler, wobei überwiegend eine Mitralsuffizienz und nur selten eine Stenose auftritt. Die Kombination der Coarctation mit einer Subaortenstenose sowie einer parachute Mitralklappe (d.h. einer fallschirmartigen Aufhängung der Segel an nur einem ausgebildeten Papillarmuskel) wird als Shone-Syndrom bezeichnet [5]. Selten werden bakterielle Endokarditiden beobachtet, die neben dem intrinsischen Risiko der aortalen Stenose begünstigt werden durch assoziierte intrakardiale Malformationen und mehrheitlich auf eine endogenen Infektion mit Standortflora der Mundhöhle und des oberen Respirationstraktes zurückzuführen sind. Intrakranielle Aneurysmen werden bei ca. 10% der Patienten schwerpunktmässig im Bereich des Circulus arteriosus Willii nachgewiesen und können Ausgangspunkt für Subarachnoidalblutungen und seltener für intracerebrale Blutungen sein. Die klinischen Manifestation einer Aortenisthmusstenose beim Erwachsenen ist abhängig vom Schweregrad der Coarctation, dem Ausmaß damit verbundenen arteriellen Hypertonie und dem Gesamtgefäßquerschnitt des Kollateralkreislaufs. Leitsymptom der adulten Coarctation ist eine oft therapieresistente brachiocephale Hypertonie in schon jüngeren Lebensjahren (0,5% aller Hypertoniker) mit Begleitsymptomen wie Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Nasenbluten oder auch Pulsationen in Kopf und Hals [6]. Ausdruck der Minderperfusion der unteren Extremität sind kalte Füße bzw. Symptome einer belastungsabhängigen Claudicatio. Im typischen Fall findet sich eine radiofemorale Verspätung oder gänzliche Abwesenheit der

Femoralispulse sowie ein linksparavertebral auskultierbares spätsystolisches Strömungsgeräusch. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Kollateralkreisläufe zwischen Aorta thoracica und Aorta abdominalis können die Patienten aber auch beschwerdearm oder sogar beschwerdefrei sein (Abb. 5). So werden klinische Manifestationen wie allgemeine Leistungsinsuffizienz, Dyspnoe oder kühle Extremitäten von einigen betroffenen Patienten erst retrospektiv nach Korrektur der Coarctation wahrgenommen. Patienten mit adulter Aortenisthmusstenose zeigen in der Regel keine äußerlichen Auffälligkeiten und sind normal entwickelt. Selten ist ein thorakaler Kollateralkreislauf in Form supraklavikulärer Pulsationen sichtbar oder als Schwirren über der Brustwand palpabel. Erst im mittleren Lebensalter wird die Klinik durch die Komplikationen der chronischen Hypertension der oberen Körperhälfte wie linksventrikuläre Hypertrophie, myogener Dilatation des linken Ventrikels mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, zerebralen Blutungen bzw. Ruptur oder Dissektion der Aorta dominiert.

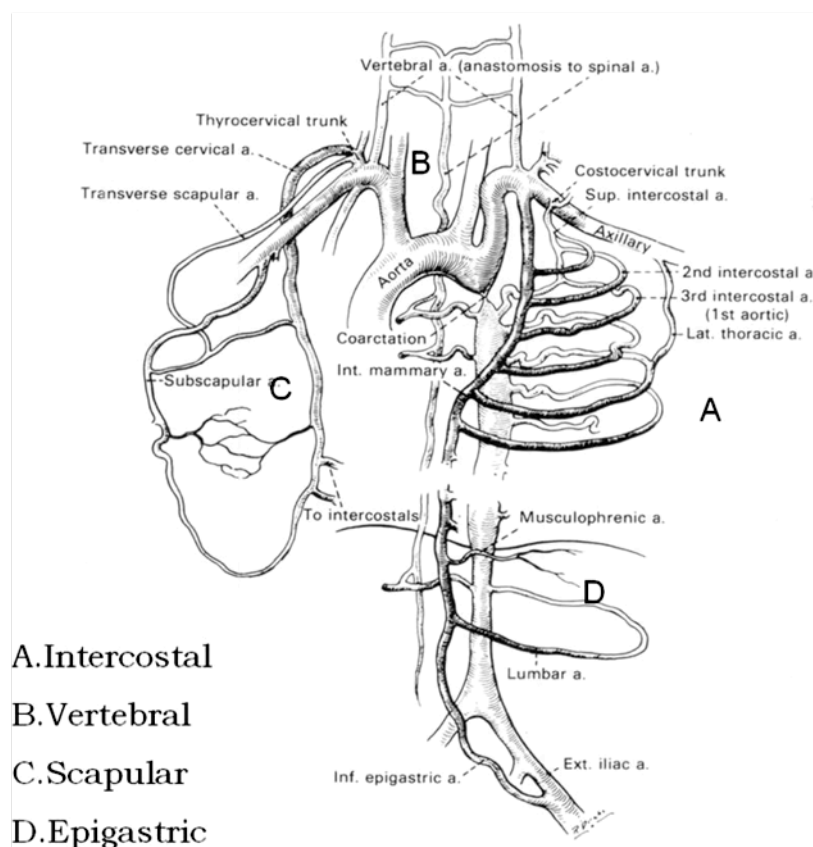


Abb. 5 Schematische Darstellung der Kollateralkreisläufe bei adulter Aortenisthmusstenose

2.4 Natürlicher Verlauf bei adulter Isthmusstenose

Die Mehrzahl der Patienten mit unbehandelter Coarctation verstirbt bereits im ersten Lebensjahr mit einer in der Literatur variierenden Häufigkeit von 45-84% [7,8]. Es ist anzunehmen, daß in dieser Patientengruppe ductusabhängige Isthmusstenosen mit komplexen intrakardialen Anomalien wie Ventrikelseptumdefekt oder Obstruktionen des linksventrikulären Ausflußtraktes dominieren. Mehr als 85% der Patienten mit isolierter bzw. kompensierter Aortenisthmusstenose überleben hingegen das Säuglingsalter, sind als Kinder weitgehend asymptomatisch und erreichen häufig das Jugend- oder Erwachsenenalter [9,10]. Ohne antihypertensive Medikation und operative bzw. katheterinterventionelle Korrektur versterben jedoch 25% dieser Patienten bis zum 20. Lebensjahr, fast 50% bis zum 30. Lebensjahr, und weniger als 25% erreichen unbehandelt das 50. Lebensjahr (Abb. 6). Die mittlere Lebenserwartung der nicht therapierten adulten Aortenisthmusstenose liegt nach Vollendung des 1. Lebensjahres bei etwa 33 Jahren [8,11]. Mortalität und Morbidität werden hierbei wesentlich durch angeborene und erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst. Aufgrund der chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels entwickelt sich eine kompensierte Herzmuskelhypertrophie, die beschleunigt durch eine fortschreitende Koronarinsuffizienz gegen Ende der dritten Dekade in einen irreversiblen Myokardschaden mit chronischer Herzinsuffizienz übergeht. Eine weitere Folge des arteriellen Hypertonus ist die sich frühzeitig manifestierende und beschleunigt ablaufende Arteriosklerose, die sich v.a. im Bereich der Koronargefäße bereits zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr nachweisen lässt. Auf dem Boden dieser degenerativen Gefäßveränderungen und als Folge einer zystischen Medianekrose können sich zusätzlich Aneurysmen der Aorta, der Interkostalarterien sowie der intrakraniellen Arterien, v.a. im Bereich des Circulus Willisii, manifestieren. Deren Zahl nimmt mit dem Alter überproportional zu, sodass mit zerebrovaskulären Komplikationen bereits nach dem 10. Lebensjahr und mit Rupturen und Dissektionen im Bereich der Aorta nach dem 20. Lebensjahr gerechnet werden muss [98]. Insgesamt versterben etwa 18-29% der unbehandelten Patienten an einer Herzinsuffizienz, 16-22% an einer Endokarditis, 10-12% an zerebralen Hämorrhagien und 11-23% an einer Aortenaneurysmaruptur oder -dissektion; 20-25% der Todesursachen sind unbekannt [8,12].

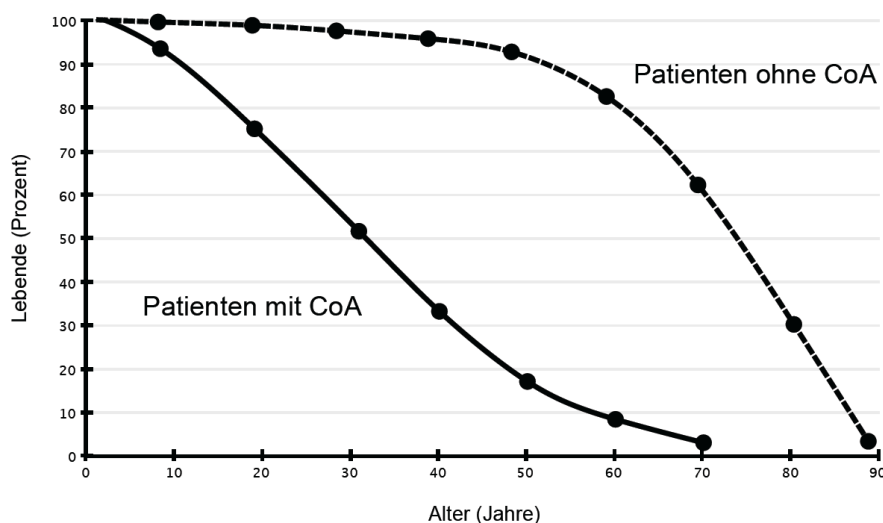


Abb. 6 Überleben von Patienten mit unbehandelter Coarctation nach dem ersten Lebensjahr [8]

2.5 Diagnostische Verfahren

Ausgangspunkt einer intensivierten Diagnostik sind zumeist entweder die therapieresistente arterielle Hypertonie im jüngeren Lebensalter oder ein oft zufälliger Auskultationsbefund in Form eines paravertebralen Systolikums. Die Verdachtsdiagnose einer Aortenisthmusstenose resultiert zumeist aus dem Nachweis einer relevanten Blutdruckdifferenz zwischen oberen und unteren Extremitäten von mindestens 10-20mm Hg. Bei simultaner Palpation der radialen und femoralen Pulse fällt an der unteren Extremität ein verzögerter Pulsanstieg und ein verspätetes Pulsmaximum auf. Echokardiographie und Elektrokardiogramm zeigen bei den meisten Patienten unspezifische Zeichen der Linksherzhypertrophie. Mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) gelingt eine sichere Darstellung der kardialen Strukturen, insbesondere der Nachweis assoziierter Fehlbildungen der Aortenklappe sowie eine Beurteilung der linksventrikulären Funktion. Im Gegensatz zu Kindern bei Erwachsenen der Isthmusbereich von suprasternal nicht immer darstellbar und daher der Druckgradient dopplersonographisch nicht sicher quantifizierbar. Auch mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) kann der stenosierte Aortenbereich nur bei einem geringem Teil erwachsener Patienten ausreichend visualisiert und planimetriert werden. Invasive Diagnoseverfahren wie Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung einschließlich Koronarangiographie und Stufenoxymetrie zur sind zur Beurteilung begleitender Vitien und Gefäßanomalien unverzichtbar. Mittels Herzkatheteruntersuchung und Aortographie können der Druckgradient invasiv bestimmt und die Morphologie der Aortenisthmusstenose dargestellt werden (Abb. 7). Eine Herzkatheteruntersuchung, ggf. von radial oder brachial, ist darüber hinaus zur Planung einer

Behandlungsstrategie bei Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter unerlässlich. Die kontrastmittelverstärkte Schnittbilddiagnostik mit der MRT oder MSCT einschließlich dreidimensionaler Rekonstruktion ermöglicht eine exakte Darstellung von Morphologie und Lokalisation der Aortenisthmusstenose einschließlich der Beziehung zu benachbarten Strukturen und thorakalen Gefäßabgängen (Abb. 8 und 9). Zweidimensionale Schnittbilder erlauben, insbesondere wenn eine interventionelle Therapie vorgesehen ist, eine exakte Planung hinsichtlich der benötigten Stent- und Ballongrößen. Während CT und MRT in der Primärdiagnostik der adulten Aortenisthmusstenose als nahezu gleichwertig anzusehen sind, ist im Rahmen der Verlaufskontrolle nach chirurgischer Korrektur aus Gründen der fehlenden Strahlenbelastung der MRT, nach erfolgter interventioneller Korrektur infolge der stentbedingten Auslöschungseffekte der Angio-CT der Vorzug zu gewähren. Bei älteren Patienten mit kalzifizierten Aortenverhältnissen ist die CT bereits in der Primärdiagnostik zu bevorzugen. Moderne flußsensitive MR-Sequenzen ermöglichen heute bereits eine quantitative Beurteilung des Kollateralflusses und eine nichtinvasive Bestimmung des transstenotischen Gradienten. [13-15] Die konservative Röntgendiagnostik ist im Rahmen der Beurteilung einer Aortenisthmusstenose nur noch von untergeordneter Bedeutung. Jedoch können in der Thoraxröntgenaufnahme Rippenusuren, verursacht durch interkostale Kollateralen, zumeist am Unterrand der posterioren 3-8 Rippe, dargestellt werden. Aorta ascendens und descendens können variabel dilatiert zur Darstellung kommen. Bei gleichzeitiger Ektasie der linken A. subclavia und der poststenotischen Aorta zeigt sich am oberen rechten Mediastinalrand im anteroposterioren Strahlengang eine „3-Figur“, im seitlichen Strahlengang mit Ösophagus-Breischluck eine „Epsilon-Figur“.

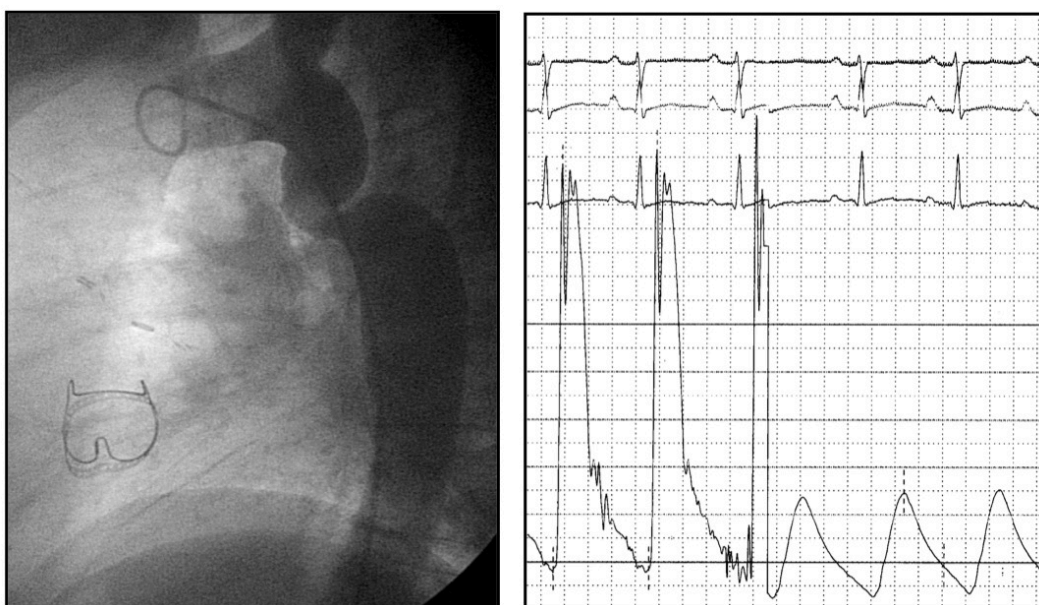


Abb. 7 Invasive Aortographie (links) und Bestimmung des transstenotischen Gradienten

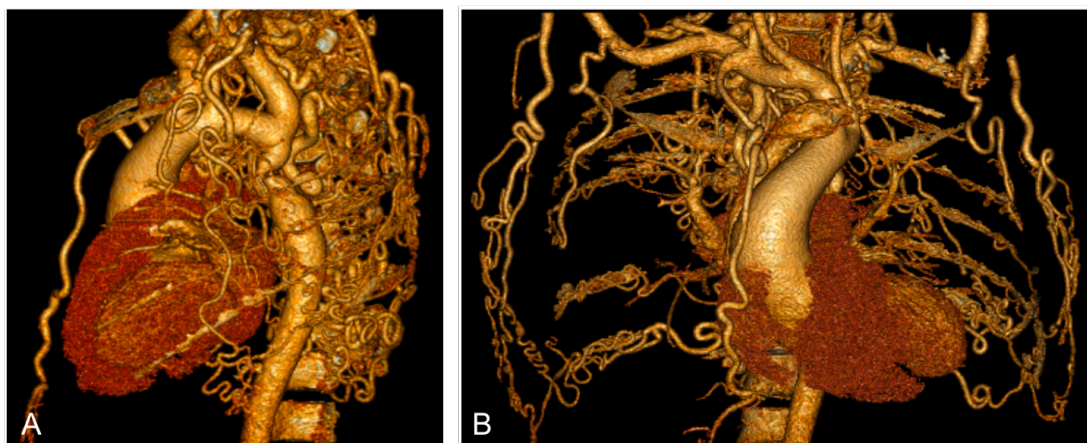


Abb. 8 CT-Darstellung einer ausgeprägten Kollateralversorgung der distalen Aorta über scapuläre, vertebrale und interkostale Umgehungskreisläufe bei subatretischer Isthmusstenose vom adulten Typ.

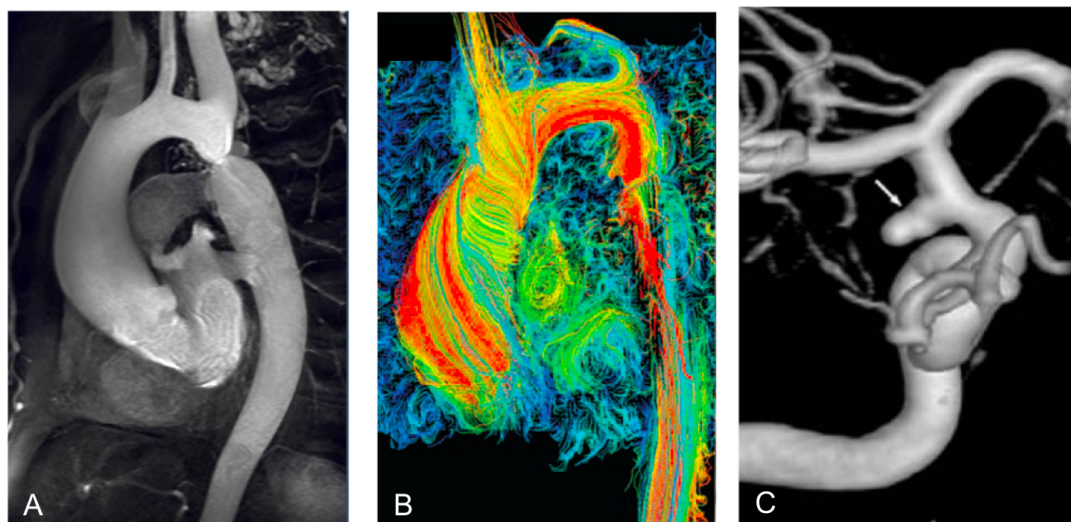


Abb. 9 Anatomische (A) und funktionelle Kernspintomographie (B) bei Patienten mit adulter Coarctation in loco typico sowie Darstellung eines assoziierten Aneurysmas der A. cerebri media (C).

2.6 Behandlungsindikation bei Patienten mit adulter Isthmusstenose

Die klassische Indikation zur operativen Versorgung des erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose wird bei Hypertonie der oberen Körperhälfte und einem transstenotischen Ruhegradienten von ≥ 20 mmHg gestellt. Ebenso kann ein pathologischer Blutdruckanstieg an der oberen Extremität sowie die Zunahme des Gradienten auf ≥ 30 mmHg unter ergometrischer Belastung eine Behandlungsbedürftigkeit anzeigen [16]. Auch im Falle geringerer Gradienten kann bei Nachweis einer ausgeprägten Kollateralisation, einer linksventrikulären Dysfunktion sowie vor elektiver Revision kardiovaskulärer Begleiterkrankungen eine Versorgung der Coarctation indiziert sein. Bei Patienten mit Rezidivstenose nach operativer Versorgung wird heute vorrangig eine perkutane Ballonangioplastie mit der Möglichkeit der Stentimplantation empfohlen. Trotz aktueller Kontroversen gilt der chirurgische Eingriff bei Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose weiterhin als therapeutischer Goldstandard. Für lokalisierte, diskrete Stenosen der nativen Aorta hat sich jedoch die primäre Stentversorgung als gleichrangige Alternative zum operativen Vorgehen etabliert [17]. Insbesondere in Konstellationen mit schwerwiegender Komorbidität oder hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion wird die interventionelle Versorgung inzwischen als Therapie der ersten Wahl angesehen. Bei Vorliegen anatomisch komplexer Läsionen mit einem hypoplastischen Aortenbogen oder langstreckig gewundenen Stenosen wird hingegen weiterhin ein primär chirurgisches Vorgehen favorisiert [18]. Generell sollte die Behandlung von erwachsenen Patienten mit kongenitalen Vitien nur in Zentren mit interventioneller und chirurgischer Kapazität im interdisziplinären Konsens zwischen Kardiologen und Kardiochirurgen erfolgen.

2.7 Operative Korrektur der Aortenisthmusstenose

Beim offen chirurgischen Vorgehen stehen unterschiedliche Operationstechniken wie Resektion mit End-zu-End-Anastomose, autologe bzw. prothetische Patchplastik, Protheseninterposition oder Prothesenbypass zur Korrektur der Aortenisthmusstenose zur Verfügung (siehe Seite 19). Das Ziel dieser Verfahren ist es, den Druckgradienten der Isthmusstenose auf Dauer zu beseitigen und einen normalen, pulsatilen Blutfluss zur unteren Körperhälfte zu gewährleisten. Die Auswahl des Verfahrens richtet sich in erster Linie nach der Lokalisation und Ausdehnung der Stenose sowie begleitenden Anomalien des Aortenbogens, aber auch nach der persönlichen Expertise und Erfahrung des Operateurs. Eine Resektion des erkrankten Aortensegmentes mit End-zu-End-Anastomosierung ist bei umschriebener Aortenisthmusstenose im Adoleszenz- und Erwachsenenalter als operativer Goldstandard anzusehen. Sind die proximale und distale Aorta nicht ausreichend zu mobilisieren oder bereits degenerativ verändert, wie das bei älteren Kindern oder Erwachsenen der Fall sein kann, besteht die Möglichkeit der Interposition einer Kunststoffprothese oder die Erweiterung eines hypoplastischen Segments mit einem Kunststoffpatch aus Materialien wie Goretex bzw. Dacron. In Ausnahmefällen können langstreckige Obstruktionen, komplexe Stenosen des Aortenbogens oder Rezidivstenosen mittels extraanatomische Bypassversorgung durch alloplastische Kunststoffprothesen überbrückt werden.

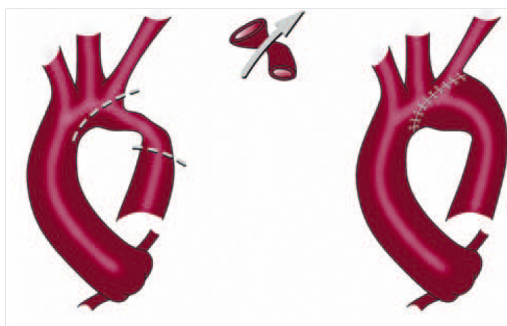
Die Versorgung der isolierten Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter geht mit einer geringen perioperativen Letalität von 0-1% einher [18], dennoch muss gerade bei älteren und komorbiden Patienten mit einer Akutsterblichkeit von 5-10% gerechnet werden [19]. Ungeachtet des differentiellen Einsatzes moderner Operationsverfahren ist die Lebenserwartung chirurgisch versorgter Patienten reduziert: So liegt die 25-Jahre-Überlebensrate nach Operation in der 3. – 4. Lebensdekade bei 75%, während 50% der Patienten mit einer Operation nach dem 40. Lebensjahr innerhalb der nächsten 15 Jahre versterben. Die langfristige Mortalität nach operativer Korrektur wird wesentlich durch eine persistierende arterielle Hypertonie und deren assoziierte Folgeerkrankungen bestimmt. In diesem Kontext ist insbesondere die akzelerierte Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung zu beobachten. Insgesamt versterben ca. 70% der operierten Patienten durch kardiovaskuläre Erkrankungen [19-22] am häufigsten infolge einer koronaren Herzkrankheit (37%), eines plötzlichen Herztodes (13%), einer Herzinsuffizienz (9%), eines Apoplex (7%) sowie der Ruptur eines Aortenaneurysmas (7%).

Die periprozedurale Morbidität bei operativer Versorgung der adulten Aortenisthmusstenose beträgt bis zu 25%. Zu den häufigsten periprozeduralen Komplikationen gehören Blutungen aus interkostalen Gefäßen und Anastomosennähten sowie die Verletzung des linken N. laryngeus recurrens [18]. Häufig folgt dem operativen Eingriff eine ca. 3-5 Tage anhaltende paradoxe Hypertonie der oberen und unteren Körperhälfte (Post-Coarctektomie-Syndrom), die den Patienten durch eine Druckbelastung des LV sowie die Möglichkeit einer Anastomoseninsuffizienz oder Aneurysmaruptur gefährdet. Auch eine bedrohende abdominale Symptomatik infolge einer nekrotisierenden Arteriitis mesenterialis oder einer Infarzierung des Mesenteriums wird mit der Blutdruckerhöhung in Zusammenhang gebracht. Als Ursachen werden eine endogene Noradrenalinausschüttung durch

Manipulation am Aortenisthmus sowie ein Anstieg der Reninaktivität infolge einer vorübergehenden Minderung der Nierenperfusion diskutiert. Andererseits wird eine überschießende Gegenregulation der Barorezeptoren angenommen, die als Reaktion auf die plötzliche Absenkung des präisthmischen Drucks nach Beseitigung der Coarctation eine Vasokonstriktion oder eine erhöhte Katecholaminausschüttung auslösen. Zu den gefürchteten Komplikationen zählt eine durch Ischämie des Rückenmarks hervorgerufene Paraplegie [23], die sich Tage bis mehrere Wochen nach dem Eingriff manifestieren kann [24]. Mit einer Inzidenz von nur 0.3 – 2.6% ist diese Komplikation jedoch sehr selten und wird v.a. bei Rezidiveingriffen mit schlecht entwickeltem Kollateralnetzwerk angetroffen.

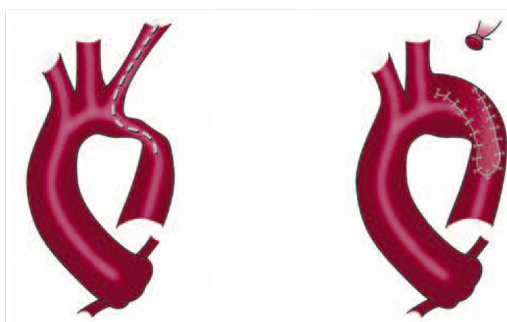
Nach Eingriffen im Erwachsenenalter werden in bis zu 9% der Fälle Restenosen des Aortenisthmus beobachtet. Funktionell bedeutsame Recoarctationen werden definiert als ein systolischer Spitzengradient > 20 mmHg [25-28] bzw. eine lokale Wiedereinengung von mehr als 50% [27,29]. Offenbar prädisponieren Operationsverfahren mit einfacher End-zu-End Anastomosierung und die Subclavian-Flap Aortoplastie in besonderem Masse für das Auftreten einer Restenose [20,30]. Als Methode der Wahl wird bei Reinterventionen überwiegend eine Ballonangioplastie empfohlen, deren Komplikationsrate geringer ist als bei Dilatation der nativen Aorta. Allerdings können auch hier in 20-29% Reststenosen verbleiben und in 4-7% verzögert auftretende Aneurysmen provoziert werden [31,32]. Nur wenn eine Angioplastie aus anatomischen oder technischen Gründen nicht durchführbar ist oder erfolglos bleibt, ist eine technisch aufwendige Reoperation mit potentiell fatalen Blutungskomplikationen und dem Risiko einer Paraplegie indiziert.

Die Ausbildung thorakaler Aortenaneurysmen stellt ein bekanntes Problem nach operativen Rekonstruktionsverfahren dar und wird bei ca. 9% aller Patienten mit versorgter Isthmusstenose beobachtet [10,33-36]. Die Läsionen entwickeln sich häufig asymptomatisch und werden nicht selten zufällig im Rahmen einer Nachuntersuchung entdeckt. Generell ist mit einem exponentiellen Anstieg des Risikos ab dem 10. postoperativen Jahr zu rechnen [35]. Die Gefahr ist besonders hoch bei Patienten, die nach dem 13. Lebensjahr operiert wurden und bei denen ein arterieller Hypertonus persistiert. Etwa zwei Drittel der postoperativ diagnostizierten (Pseudo)-Aneurysmen entwickeln lokal im Bereich des ehemaligen Operationsgebietes und weisen bei Diagnosestellung einen mittleren Diameter von 40-56 mm auf [36,37]. Insbesondere Erweiterungsplastiken mit autologen oder prothetischen Patches prädisponieren für die Entwicklung lokaler Aneurysmen (bis zu 17%) und werden daher zunehmend zugunsten einer Resektion mit End-zu-End Anastomose oder Interpositionsgraft verlassen [36,38]. Ein hypoplastischer Aortenbogen, wie er 22-40% der Patienten mit adulter Coarctation vorliegt, wurde ebenfalls als unabhängiger Prädiktor einer postoperativen Aneurysmaformation mit bevorzugt poststenotischer Lokalisation nachgewiesen [37,39]. Bis zu einem Drittel der aortalen Spätkomplikationen manifestiert sich im Bereich der Aorta ascendens, schwerpunktmäßig in Form wahrer Aneurysmen mit Beteiligung des Aortenbulbus [40]. Während keine Assoziation zu speziellen chirurgischen Verfahren besteht, wurde das Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe als Risikofaktor für postoperative Komplikationen im Bereich der proximalen Aorta identifiziert [40-42].



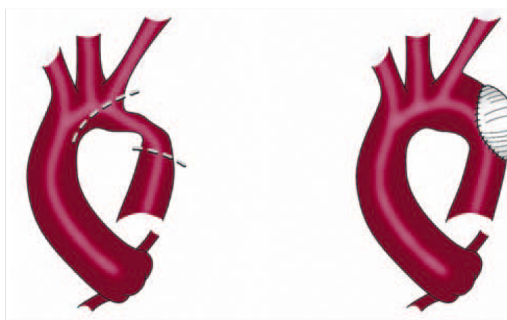
Resektion mit End-zu-End- Anastomose

CRAFOORD u. NYLIN 1945 • Älteste Operationsmethode, die sich besonders bei isolierter CoA ohne bedeutende Aortenbogenhypoplasie bewährt hat. Über eine links-laterale Thorakotomie im 3. oder 4. ICR wird der Isthmus frei präpariert, der distale Aortenbogen einschließlich der LSA abgeklemmt, die zweite Klemme wird unterhalb der Ductusmündung an der Ao. desc. gesetzt und der Ductus wird ligiert. Nach der Querinzision der Aorta wird das Ductusgewebe entfernt und anschließend die Ao. desc. mit dem Aortenbogen anastomosiert. Bei diesem Verfahren ist die komplette Entfernung des Ductusgewebes möglich, allerdings entsteht eine zirkumferentielle Naht, die das Auftreten einer Rest- oder Restenose begünstigen kann. Diese Technik kann bei Aortenbogenhypoplasie zur erweiterten Resektion mit End-zu-Seit Anastomose modifiziert werden.



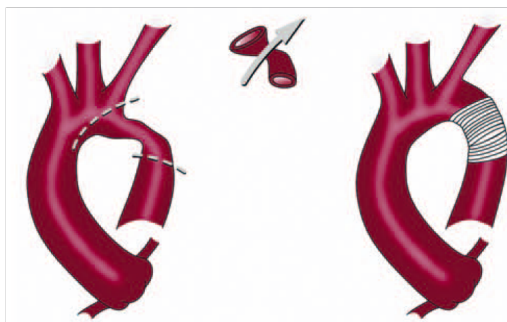
Subclavian flap Aortenplastik

WALDHASEN u. NAHRWOLD 1966 • Findet v.a. Anwendung bei langstreckiger CoA und hypoplastischem Aortenbogen im Säuglingsalter. Nach Mobilisation und distaler Ligatur wird die ASS längsinzidiert und als autologer Patch nach Resektion des intraluminären Ductusgewebes mit der Isthmusregion anastomosiert. Vorteile dieses Verfahrens bestehen in der Verwendung körpereigenen Gewebes mit gewissem Wachstumspotential, einer niedrigen OP-Letaliät sowie selten auftretenden Restenosen. Als nachteilig haben sich trophische Störungen des linken Armes nach Durchtrennung der LSA sowie die vergleichsweise hohe Inzidenz postoperativer Aneurysmen (17%) erwiesen.



Prothetische Patchplastik

VOßSCHULTE 1956 • Das Verfahren vereinfachte die Operabilität langstreckiger und rigider CoA und wurde mit gutem Primärerfolg und geringem Zeitaufwand bei Patienten aller Alterstufen und v.a. bei kleinen Kindern angewandt. Vorteile bestehen in der Vermeidung zirkumferentieller Nahtlinien und einer nur geringen Mobilisation der Hauptschlagader. Nach lateraler Thorakotomie und seitlicher Ausklemmung wird zunächst der stenotische Isthmusbereich bis weit in das proximale und distale Aortenrohr, bei Bedarf bis in die LSA, längs gespalten. Nach Abtragung der in das Gefäßlumen vorspringenden Leiste wird mithilfe eines Dacronflickens der Gefäßdiameter auf die Dimension der Aorta descendens erweitert. Infolge des hohen Inzidenz postoperativer Aneurysmen (14%) hat die Patchplastik in den letzten Jahren an Bedeutung verloren.



Resektion mit Interposition einer Gefäßprothese

GROSS 1949 • Wird bevorzugt angewandt in komplexen anatomischen Situationen, die eine Versorgung mittels Erweiterungsplastik bzw. End-zu-End Anastomose nicht erlauben. Hierzu zählen längerstreckige tubuläre Stenosen und ein hypoplastischer Aortenbogen, insbesondere bei Erwachsenen mit kalzifizierten und unzureichend mobilisierbaren Aortensegmenten. Weitere Indikationen ergeben sich bei intraoperativen Verletzungen der fragilen Aortenwand sowie bei Rezidiveingriffen. Ein erfolgreicher Eingriff erfordert die Herstellung spannungsfreier Anastomosen unter Verwendung eines geeigneter Prothesendiameter. Die Interposition von Kunststoffprothesen zeichnet sich durch geringe Komplikationsraten und vergleichsweise niedrige Raten an Restenosen und postoperativen Aneurysmen (6%) aus.

2.8 Interventionellen Therapie der Aortenisthmusstenose

Ungeachtet der erheblicher Fortschritte im operativen Management ist die chirurgische Korrektur der Aortenisthmusstenose mit einer erheblichen Traumatisierung des Patienten assoziiert [19,43]. Interventionelle Strategien bieten bei vergleichbaren funktionellen Resultaten den Vorteil minimal-invasiver Verfahren mit kurzer Krankenhausverweildauer und schneller Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess [18]. Erste Berichte über die Ballondilatation einer Aortenisthmusstenose wurden in den 80er Jahren publiziert [44,45]. Die primäre prozedurale Erfolgsrate der alleinigen Ballondilatation einer Aortenisthmusstenose (Restgradient < 20 mmHg) liegt bei knapp 90%. Das Verfahren ist bei Anwendung im Erwachsenenalter mit einer Akutletalität von < 1% assoziiert und eignet sich besonders bei kurzstreckigen, sanduhrförmigen nativen Isthmusstenosen sowie bei postoperativen Restenosen. Im Gegensatz zur hohen Inzidenz bei Neugeborenen und Säuglingen werden Restenosen nach Ballonangioplastie des Isthmus im Erwachsenenalter nur in 2-7% der Fälle beobachtet [46-49]. Prädiktoren der Restenose sind neben dem Patientenalter eine hochgradige Isthmusstenose vor Angioplastie sowie ein unzureichendes primäres Dilatationsergebnis. Lokale Aneurysmabildungen werden nach alleiniger Ballonangioplastie bei bis zu 20% der Patienten beobachtet, diese können in der Mehrzahl der Fälle jedoch infolge ihrer fehlenden hämodynamischen Relevanz konservativ geführt werden [50]. Die erste Stentimplantation wurde 1991 durch O’Laughlin notfallmäßig bei einer durch Dilatation entstandenen Dissektion durchgeführt [51]. Mit der Verfügbarkeit geeigneter Stentsysteme ist in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel in der Therapie der adulten Isthmusstenose zu verzeichnen. Die primäre Implantation eines selbstexpandierenden oder ballonexpandierbaren Stents (Abb.10) ermöglicht heute auch die interventionelle Therapie langstreckiger, tubulärer und hochgradiger Aortenisthmusstenosen und kommt darüber hinaus bei unbefriedigendem Primärergebnis einer Ballondilatation sowie Verletzungen der Aortenwand zum Einsatz (Abb. 11). Vergleichende Untersuchungen zur primären Stentimplantation versprechen eine weitere Reduktion der Recoil-bedingten frühen Restenose, des transaortalen Gradienten sowie einer Aneurysmabildung [52]. Eine nochmalige Ausweitung interventioneller Behandlungsmöglichkeiten ergab sich mit Einführung ummantelter Endoprothesen, deren Einsatz sich bei subatretischen und verkalkten Läsionen, hypoplastischen Aortenbögen, begleitenden Aneurysmen sowie bei Reeingriffen als vorteilhaft erwiesen hat [53-57]. Generell besteht bei ballon-expandierbaren Prothesen intraprozedural die Gefahr einer unerwünschten Stentmigration, die bei 2-7% der Patienten beobachtet werden konnte. Techniken wie der Gebrauch von Ballon-in-Ballon-Kathetern (Abb. 10) und die schnelle Ventrikelstimulation (Abb. 12) haben zu einer besseren Kontrolle des Dilatationsvorgangs beigetragen [58]. Selbst-expandierende Nitinol-Stents wurden in den letzten Jahren eingesetzt, um die technischen Nachteile der ballon-dilatierbaren Stents auszugleichen. So sollen sich selbst-expandierende Nitinol-Stents atraumatisch der Aortenwand anlegen und somit seltener bei der Implantation dislozieren oder später in andere Areale der Aorta migrieren können [59]. Die Akutletalität der interventionellen Stentversorgung entspricht mit 0-1% der Frühsterblichkeit nach operativer Korrektur [18], während neurologische Defekte extrem selten (< 1%) und insbesondere Paraplegien nicht beobachtet wurden [60]. Das Risiko einer iatrogenen

Aortendissektion erscheint niedrig ($< 2\%$) und kann durch den Einsatz ummantelter Endoprothesen weiter minimiert werden (Abb. 13). Zu den häufigeren unerwünschten Ereignissen der Stentimplantation gehören Verletzungen und Blutungen aus Zugangsgefäßen (3%), deren Inzidenz mit zunehmender Miniaturisierung der Stentsysteme und dem Einsatz perkutaner Verschlußsysteme rückläufig ist. Das späte Auftreten von Aneurysmen wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 5 % angegeben [50] (Abb. 13). Angaben zur Inzidenz lokaler Restenosen variieren zwischen 0-11% [18,61].

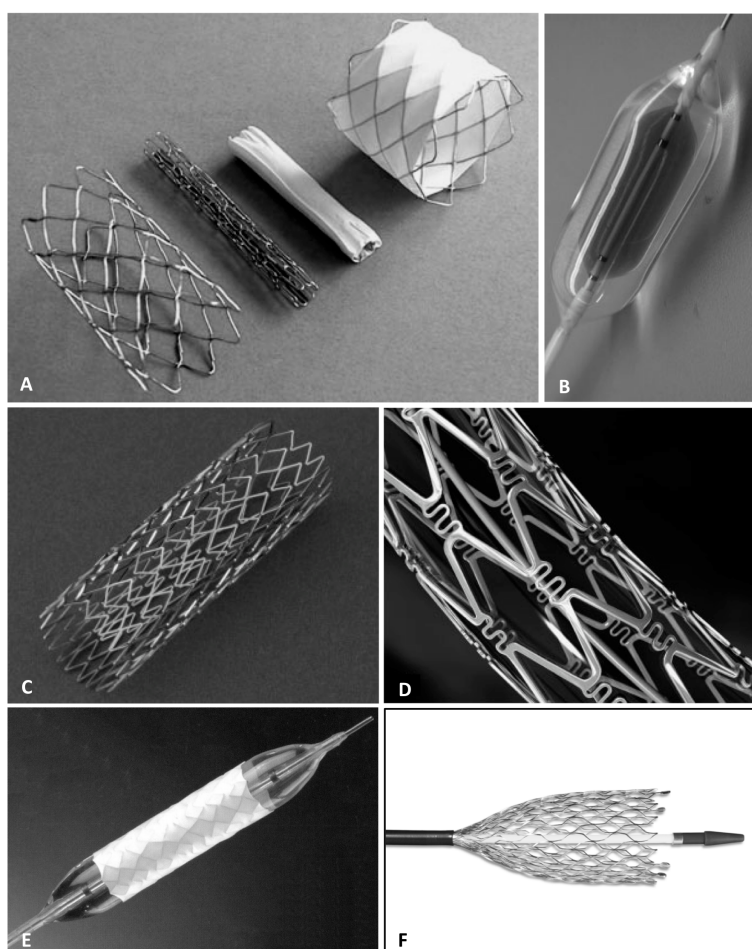


Abb. 10 Auswahl von Stents zur Behandlung der adulten Aortenisthmusstenose. A) Der ballonexpandierbare Cheatham-Platinum Stent (Numed) besitzt eine hohe Radialkraft und ist als Bare-Stent und gecoverter Stent erhältlich. Er besteht aus zig-zag förmig konfigurierten Platinumdrahten und ist mit minimaler Verkürzung auf Nominalgröße expandierbar. B) Eine sichere Positionierung und Expansion handgecrimpter Stent ist mithilfe des Ballon-in-Ballon Katheters der Firma Numed möglich. C) Der flexible EV3 Intrastent Max LD erlaubt eine Stentaufdehnung ohne signifikante Verkürzung. D) Charakteristische "Sigma" – Verbindungen des Palmaz Genesis von Cordis verleihen dem Stent eine hohe Flexibilität bei nur geringer Verkürzungstendenz. E) Ballonexpandierbarer Advanta V12 large Covered Stent der Firma Atrium F) Selbstexpandierbarer Nitinolstent Sinus XL von Optimed.

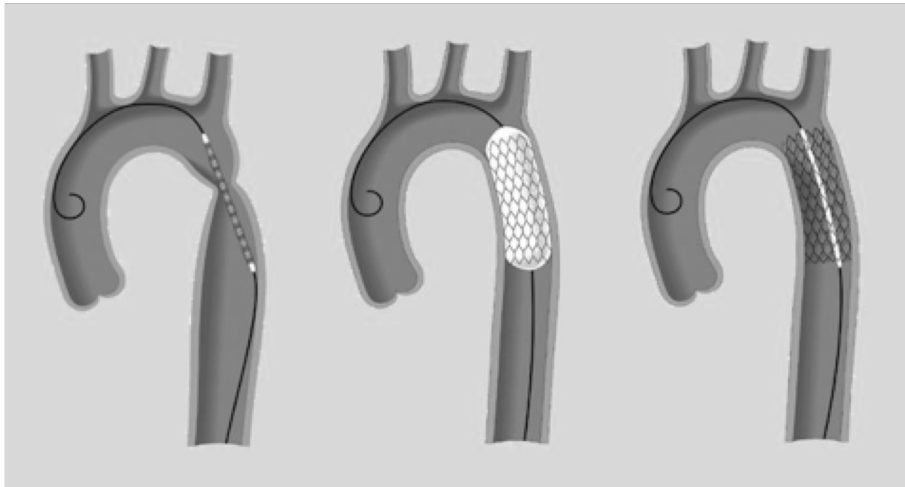


Abb. 11 Schematischer Ablauf bei Implantation eines ballon-expandierbaren Stent

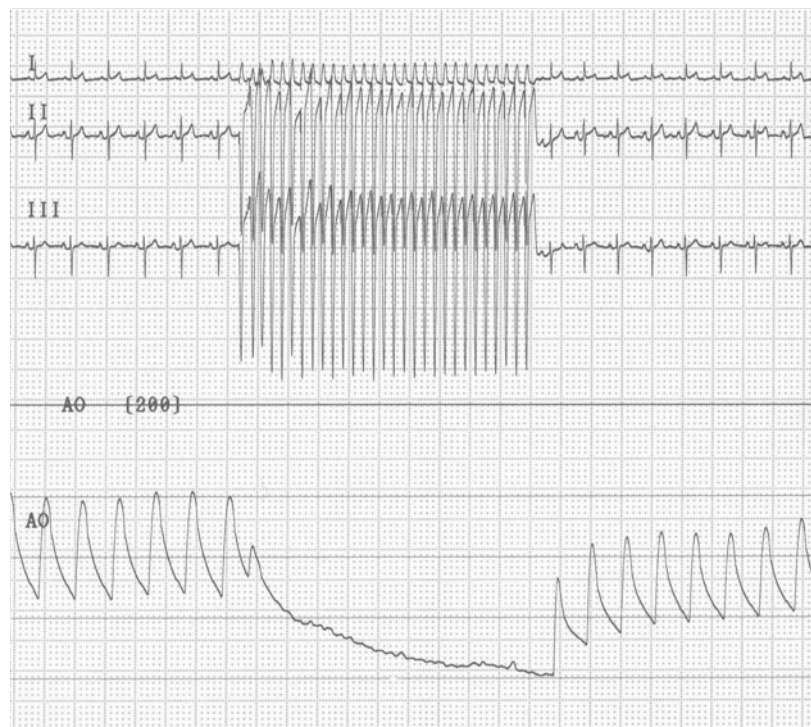


Abb. 12 Schnelle Ventrikelstimulation zur Reduktion des Blutdrucks während der Stentimplantation



Abb. 13 Iatrogenes Läsionen der Aorta nach interventioneller Therapie bei Patienten mit adulter Aortenisthmusstenose. Formation eines klinisch inapparenten kleinen Aneurysmas nach Implantation eines ballonexpandierbaren Stent (A). Extrem selten werden Dissektionen der deszendierenden Aorta nach ungeschützter Angioplastie des Aortenisthmus beobachtet (B).

2.9 Studiendesign und Formulierung der Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der interventionellen Stentversorgung von 52 erwachsenen Patienten mit primärer Aortenisthmusstenose nach dem Rostocker **IRONIC**-Konzept (*Interventional Repair Of Non-Infant Coarctation*) vorgestellt. Sämtliche Eingriffe wurden im Zeitraum März 2002 bis Juni 2009 in der kardiologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin am Universitätsklinikum Rostock durchgeführt. Unserer Patientenkollektiv gehört zu den weltweit größten Kohorten auf dem Gebiet der minimalinvasiven Therapie bei adulter Aortenisthmusstenose. Das Nachbeobachtungsintervall betrug 47.6 ± 23.0 Monate, alle in dieser Studie berücksichtigten Patienten verfügen über ein mindestens 12-monatiges klinisches Follow-up. Hervorzuheben ist die innere Konsistenz der Studiendaten durch eine klare Fokussierung auf ausschließlich erwachsene Patienten mit primärer, d.h. nicht voroperierter Coarctation der Aorta. Das Alleinstellungskriterium bezieht die vorgelegte Arbeit aus der exklusiven Verwendung selbst-expandierender Nitinol-Stents eines Herstellers (Sinus XL Stent der Firma Optimed, Esslingen, Deutschland). Im Rahmen des Nachsorgeprotokolls wurde bei allen Patienten eine serielle Schnittbilddiagnostik veranlasst, die spezifische Aussagen zur strukturellen Integrität der Aorta nach Stentversorgung ermöglicht. Ziel der vorgelegten Habilitationsschrift ist die Einordnung unserer Ergebnisse in den Kontext traditioneller Behandlungskonzepte und ein Vergleich mit den aktuellen Arbeiten auf dem Gebiet der endovaskulären Therapie. Indikation, Sicherheit und Effektivität der Stentimplantation werden erörtert, um angesichts der bislang limitierten Datenlage eine vorläufige Standortbestimmung des Verfahrens vorzunehmen. Im Einzelnen wurden anhand eigener Daten und einer umfassenden Literaturanalyse folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die prozedurale Sicherheit und langfristige Effektivität der interventionellen Therapie im Vergleich zur chirurgischen Standardtherapie zu bewerten?
2. Welche Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der primären Reduktion des Druckgradienten erzielen; bestehen Unterschiede zu ballonexpandierbaren oder ummantelten Stents?
3. Wie oft werden schwerwiegende aortale bzw. vaskuläre Komplikationen nach interventioneller Behandlung beobachtet und welche therapeutischen Strategien stehen dann zur Verfügung?
4. In welchem Ausmaß kann nach Desobliteration der Isthmus mit der Normalisierung des Blutdrucks und einer Reduktion der antihypertensiven Medikation gerechnet werden?

5. Welche Aussagen lassen sich zur strukturellen Integrität des verwendeten Stents treffen und wie oft werden Rezidivstenosen, Stentfrakturen, Recoil oder Stentkollaps beobachtet?
6. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse im Intervall nach Stentversorgung; besteht eine Assoziation zum funktionellen Ergebnis des Eingriffs?
7. Welche Limitationen bestehen gegenwärtig für endovaskuläre Verfahren und wie können diese zukünftig überwunden werden?

3. Patienten und Methoden

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Von März 2002 bis Juni 2009 wurde in der Abteilung Kardiologie der Universitätsklinik Rostock bei insgesamt 52 konsekutiven Patienten die interventionelle Korrektur einer nativen Aortenisthmusstenose durchgeführt (Tab. 1). Das Patientkollektiv wies ein mittleres Alter von 36.6 ± 14.6 Jahren auf, der Anteil männlicher Patienten lag bei 55.8%. Während 19.2% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose keine subjektiven Beschwerden aufwiesen, wurden in 81.8% der Fälle charakteristische klinische Symptome der adulten Aortenisthmusstenose beobachtet. So berichteten 40.4% bzw. 36.6% der Patienten über eine Claudicatio intermittens und Belastungsdyspnoe, während das gehäufte Auftreten von Kopfschmerzen (9.7%) und pectanginöse Beschwerden (7.7%) seltener beschrieben wurden. Bei allen Patienten lag zum Zeitpunkt des interventionellen Eingriffs trotz Einnahme einer antihypertensiven Medikation ein arterieller Hypertonus der oberen Körperhälfte vor. Etwa ein Drittel der Patienten (36.5%) wies eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels auf, bei 13.5% überwiegend älteren Patienten fand sich eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion. Weitere relevante Komorbiditäten bestanden in einer koronaren Herzkrankheit (17.3%), einer kompensierten Niereninsuffizienz (15.4%) sowie einer COPD (7.7%). Der Anteil von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe lag mit 19.3% im erwarteten Bereich; drei weitere Patienten hatten im Vorfeld bereits einen mechanischen Aortenklappenersatz erhalten. Weitere Strukturanomalien umfassten Aneurysmen der Aorta ascendens (3.8%), einen Situs inversus (1.9%) sowie einen abberanten Abgang der rechten A. subclavia (A. lusoria, 1.9%). Bei keinem Patienten lagen komplexe intrakardiale Malformationen vor bzw. waren im Vorfeld operative Eingriffe an der transversen bzw. descendierenden thorakalen Aorta durchgeführt worden.

Tabelle 1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Demographische Daten	
Anzahl Patienten	52
Primäre (native) Isthmusstenose	52 (100%)
Alter, Jahre	36.6 ± 14.6 (21 - 67)
Männliches Geschlecht	29 (55.8%)
Body mass index, kg/m ²	23.9 ± 4.1 (19.8 - 27.4)
Antihypertensive Medikation	100 (100%)
Klinische Symptomatik	
Keine subjektiven Beschwerden	10 (19.2%)
Claudicatio	21 (40.4%)
Dyspnoe	19 (36.5%)
Angina pectoris	8 (15.4%)
Cephalgie	7 (13.5%)
Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	
Brachiocephale Hypertonie	52 (100%)
Konzentrische LV-Hypertrophie	19 (36.5%)
Bikuspide Aortenklappe	10 (19.3%)
Koronare Herzkrankheit	9 (17.3%)
Kompensierte Niereninsuffizienz	8 (15.4%)
Eingeschränkte Ejektionsfraktion	7 (13.5%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	4 (7.7%)
Aortenklappenersatz	3 (5.8%)
Diabetes mellitus, Typ 2	2 (3.8%)
Aorta ascendens Aneurysma	2 (3.8%)
Cerebrovaskuläre Insuffizienz	2 (3.8%)
Situs inversus	1 (1.9%)
Arteria lusoria	1 (1.9%)

3.2 Präinterventionelle Diagnostik

Für die Beurteilung der Aortenpathologie wurde präferentiell eine Mehrzeilen CT-Angiographie mit Darstellung der supraaortalen Gefäße, der gesamten Aorta sowie der peripheren Zugangsgefäße angefertigt. Nach eigenen Erfahrungen wird auf diese Weise einerseits das anatomische Substrat der Coarctation und deren Beziehung zu den supraaortalen Gefäßen exzellent beschrieben, andererseits ist eine genaue Abbildung bestehender Kollateralkreisläufe gegeben. Alternativ konnte in einigen Fällen auf eine kontrastverstärkte MR-Angiographie der thorakalen Aorta zurückgegriffen werden. In der Mehrzahl der Fälle wurde die bildgebende Diagnostik um eine kernspintomographische Darstellung der intrakraniellen Gefäße zum Ausschluß von Hirnbasisaneurysmen ergänzt. Die weitere nichtinvasive Basisdiagnostik beinhaltete neben der transthorakalen Echokardiographie auch die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index sowie ein ambulant 24h-Blutdruckmonitoring. Zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bzw. Anomalien des Koronarsystems wurde bei allen Patienten im Vorfeld eine Herzkatheteruntersuchung über die A. radialis dextra durchgeführt. Im Rahmen der invasiven Diagnostik konnte zudem eine exakte Bestimmung des Druckgradienten über der Aortenisthmusstenose vorgenommen werden (Tab. 2).

Tabelle 2 Diagnoseverfahren bei Patienten mit adulter Aortenisthmusstenose

Methode	Klinische Fragestellung
Echokardiographie	linksventrikuläre Pumpfunktion, konzentrische Hypertrophie, begleitende Vitien, Aneurysma der Aorta ascendens
24 h Blutdruckmessung	Bestimmung des brachiocephalen Bluthochdrucks, zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks
Knöchel-Arm-Index	hämodynamische Relevanz der Coarctation, nichtinvasive Bestimmung des Druckgradienten
Herzkatheterdiagnostik	Ausschluss von Koronarstenosen und Koronaranomalien, invasive Bestimmung des Druckgradienten
CT/MR-Aortographie	quantitative Analyse der Aortenpathologie, Darstellung supraaortaler Seitäste und der relevanten Zugangsgefäße
Kernspinangiographie	Ausschluss intrakranieller Aneurysmen

3.3 Analyse der thorakalen Aorta

Die zur Planung der endoluminalen Stentversorgung notwendigen Informationen wurden durch standardisierte Auswertung der angefertigten CT-Volumendatensätze gewonnen. Zunächst erfolgte eine dreidimensionale Darstellung des kontrastverstärkten aortalen Angiogramms, welche eine rasche orientierende Beurteilung komplexer anatomischer Befunde ermöglicht. Von Interesse ist hierbei der Schweregrad und die Lokalisation einer bestehenden Isthmusenge, sowie deren Lagebeziehung zum distalen Aortenbogen und supraaortalen Seitästen. Weiterhin können auf diese Weise aneurysmatische Veränderungen der ascendierenden bzw. descendierenden Aorta sowie hypoplastisch ausgebildete Aortenbögen erfasst werden. Kollaterale Netzwerke zur distalen Aorta, die mit dem Schweregrad der Isthmusenge korrelieren, lassen sich infolge der hohen örtlichen Auflösung des MSCT detailliert beschreiben. Beschaffenheit und Ausmaß degenerativer Veränderungen im Bereich der proximalen Aorta und der linken Arteria subclavia werden erfaßt und gehen in die Planung der Interventionsstrategie ein. Regressive Verkalkungen des distalen Aortenbogens bzw. des Aortenisthmus stellen hinsichtlich der Stentauswahl und der Formulierung des Therapieziels entscheidende Informationen für den Interventionskardiologen dar (Abb. 14). Mittels multiplanar reformatierter Bilder ist eine präzise quantitative Analyse der Aortendiameter an definierten Messpunkten und sowie eine Bestimmung des Stenosegrades möglich (Abb. 15, Tab. 3). Des weiteren lassen sich auf der Basis von perpendikularen Kurzachsenschnitten und center-line Projektionen der Aorta exakte Messungen für die Größendimensionierung der Endoprothese treffen. Essentiell ist zudem eine multiplanare und dreidimensionale Darstellung der Beckenachse, um Zustand und Diameter der peripheren Zugangsgefäße zu erfassen. Die vor der Stentimplantation gewonnenen Informationen sind natürliche Grundlage für Verlaufsbeurteilungen im Rahmen des postinterventionellen Nachsorgeprotokolls.

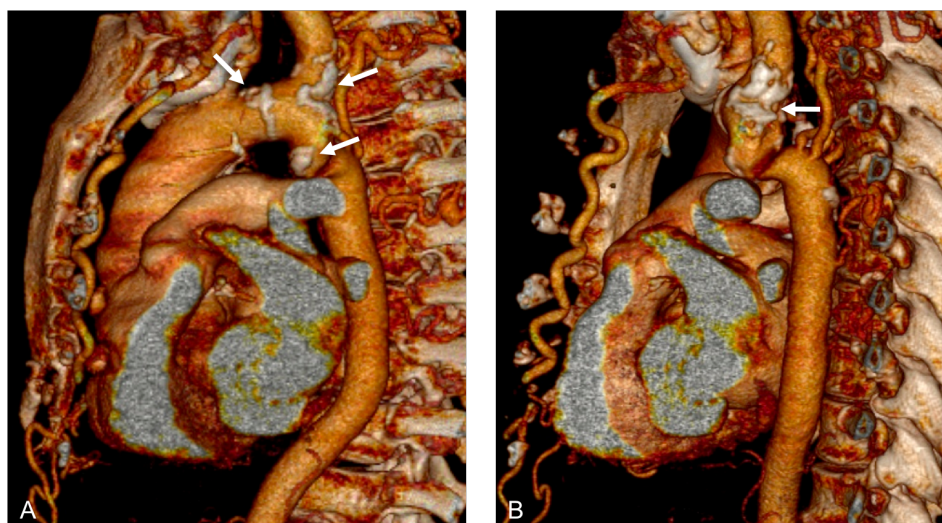


Abb. 14 3D-CTA bei adulter Coarctation mit ausgeprägten degenerativen Kalzifikationen (Pfeile)

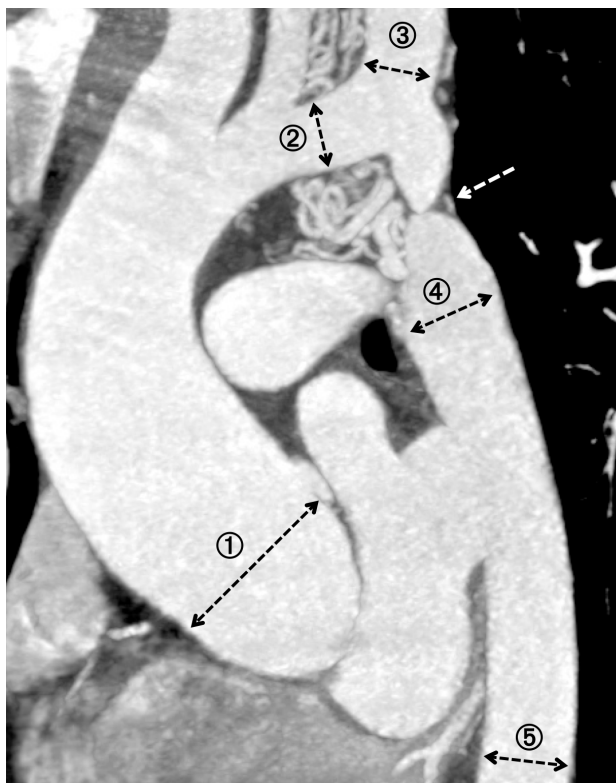


Abb. 15 Standardisiertes Meßprotokoll zur morphometrischen Analyse der thorakalen Aorta vor und nach Stent-Rekonstruktion der adulten Aortenisthmusstenose im Rahmen des **IRONIC** - Konzeptes

Tabelle 3 Präinterventionelle Analyse der CT-Daten

Länge der Stenose	26.7 ± 12.4 mm
Diameter der Stenose	4.6 ± 1.9 mm
Subatretische Läsion (≤ 3 mm Diameter)	11 (21.2%)
Kalzifikation des Aortenbogens	7 (13.4%)
Hypoplastischer Aortenbogen	9 (17.3%)
Poststenotische Ektasie	10 (19.2%)
Prominenter Kollateralkreislauf	50 (96.2%)
1 - Aorta ascendens (Sinus aortae)	36.5 ± 6.8 mm
2 - Aortenbogen distal der ACC	21.4 ± 3.9 mm
3 - Abgang der A. subclavia sinistra	22.8 ± 5.1 mm
4 - Proximale Aorta descendens	31.8 ± 9.3 mm
5 - Aorta auf Zwerchfellhöhe	23.5 ± 4.7 mm

3.4 Verwendetes Stentsystem

Im Rahmen der **IRONIC**-Studie wurden ausschließlich „Sinus-XL“-Stents der Firma Optimed (Esslingen, Deutschland) implantiert. Dieser selbst-expandierende Nitinolstent verfügt infolge seines „closed-cell-Design“ (Abb. 16E) über eine ausreichend hohe Radialkraft zur Behandlung nativer Aortenisthmusstenosen und ist in einem einzigartigen Grössenangebot von 16-34 mm Durchmesser und 30-100 mm Länge lieferbar. Der Stent wird in einem auf 0.035 inch Führungsdrähte adaptierten 10F Applikationsbesteck mit bis zu 100 cm nutzbarer Gesamtlänge geliefert. Durch den geflochtenen („braided“) Aufbau der Außenschleuse (Abb. 16A) ist bei hoher Knickresistenz und Flexibilität eine atraumatische Steuerung des Applikationssystems möglich. Technische Merkmale wie eine nur unwesentlichen Stentverkürzung bei Freisetzung, ein ausgereiftes coaxiales Pull-back-System (Abb. 16B) mit sog. „anti-jump“-Technik (Abb. 16D) sowie die hervorragende floureskopische Sichtbarkeit der röntgendichten Tantalmarker (Abb. 16C) tragen zur einfachen und sicheren Handhabung des „Sinus-XL“ - Stents bei.

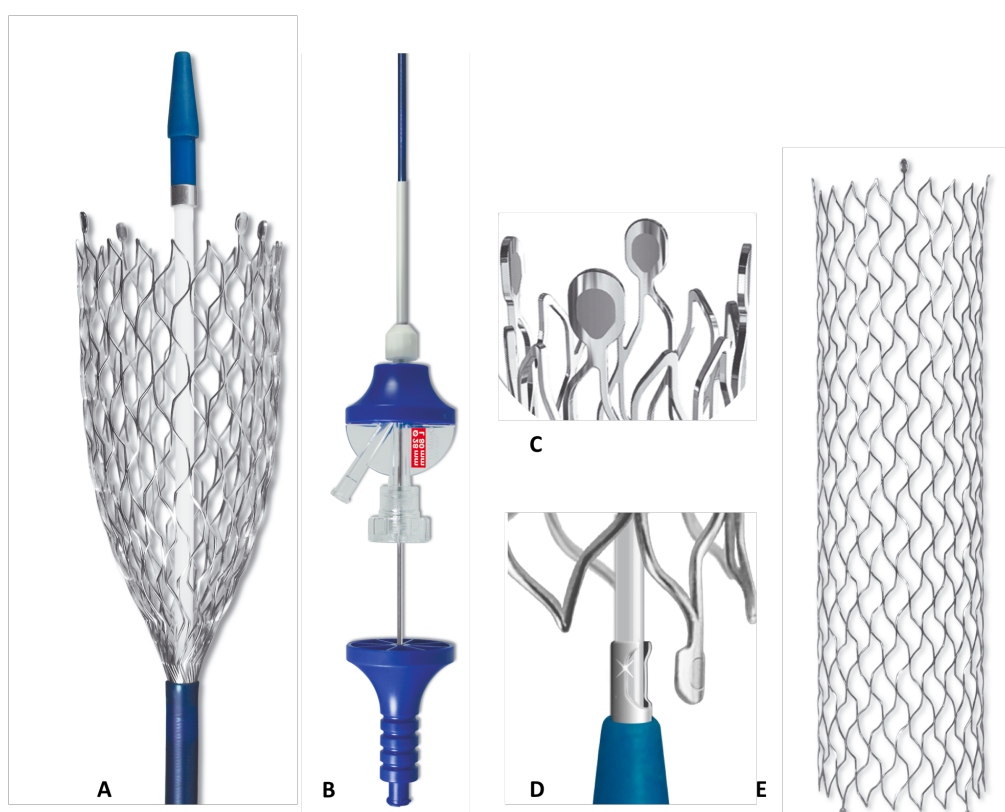


Abb. 16 Selbstexpandierender Nitinol-Stent „Sinus XL“ der Firma Optimed

3.5 Technischer Ablauf der interventionellen Prozedur

Alle Stentimplantationen werden im Herzkatheterlabor bei analgosediertem Patienten durchgeführt (Abb. 17). Jeder Patient erhält 5.000 IE Heparin intravenös und wird periprozedural mit einer antibiotischen Therapie (i.d.R. Cephazolin i.v.) abgeschirmt. Zunächst wird die A. brachialis rechts nach Seldinger punktiert und über eine 6F-Schleuse ein Pigtailkatheter in den Aortenbogen vorgeführt. Im Anschluss empfiehlt sich die angiographische Darstellung der Aortenbogenregion zur exakten Abbildung des Ausgangsbefundes. Parallel wird der periphere Zugang für das Stentsystem mittels Platzierung einer 10F Schleuse in der A. femoralis vorbereitet. Unter Zuhilfenahme eines Pigtail- oder Multipurpose-Katheters kann ein hydrophil beschichteter Terumo-Draht von transfemoral durch die Stenose navigiert und anschließend gegen einen steifen Führungsdraht (z.B. Amplatz super stiff) ausgetauscht werden. Bei einigen Patienten mit komplexen subaortalen Stenosen ist eine Drahtpassage des Isthmus nur auf antegradem Wege über die A. brachialis möglich. In diesen Fällen kann der Führungsdraht nach Passage der Gefäßenge mittels einer von femoral vorgeführten Schlinge gefaßt und über die distale Schleuse externalisiert werden. Über den liegenden steifen Führungsdraht wird schließlich der flexible Stent mit seiner Hülle atraumatisch und reibungsfrei bis in Aortenbogen vorgeführt. Nach exakter Positionierung unter Röntgensicht und intermittierenden Kontrastmittel-Injektionen wird der selbst expandierende Stent (Sinus XL, OptiMed, Esslingen) durch Zurückziehen der externen Schleuse freigesetzt und mit Hilfe eines innen liegenden Stempels in Position gehalten. Nach Freisetzung der proximalen Segmente ist nochmals eine Lagekorrektur des Stents nach distal möglich. Im Anschluss an die komplette Freisetzung des Stents wird das Trägersystem unter Röntgensicht bei liegendem Führungsdraht entfernt. In Abhängigkeit vom Primärergebnis und den Detailkenntnissen der aus der präoperativen Schnittbilddiagnostik erfolgt anschließend eine stentgeschützte Angioplastie der verbliebenen Stenttaille mit non-komplianten Hochdruckballons (z.B. Maxi LD, Cordis). Die maximalen Ballongrößen orientieren sich dabei am Diameter des transversen Aortenbogens bzw. der Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe. Zur Vermeidung wiederholter Barotrauma der Isthmusregion werden Reststenosen bis 25% akzeptiert, sofern eine komplette Beseitigung des Gradienten dokumentiert werden konnte. Eine abschließende Angiographie des Aortenbogens via A. brachialis dient der Dokumentation des prozeduralen Ergebnisses und dem Ausschluß iatroger Läsionen der Aorta bzw. einer Beeinträchtigung supraaortaler Seitäste. Die Punktionsstellen werden mittels Kompressionsverband bzw. FEMOSTOP verschlossen, welche üblicherweise 6 Stunden nach Anlage bei kompletter Hämostase entfernt werden können. Eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Iscover ist nach Stentimplantation für 6 Monate erforderlich. Im Normalfall werden die Patienten nach kurzzeitiger intensivmedizinischer Überwachung und Auswertung der postinterventionellen Schnittbilddiagnostik innerhalb der nächsten 48 Stunden in die Häuslichkeit entlassen.

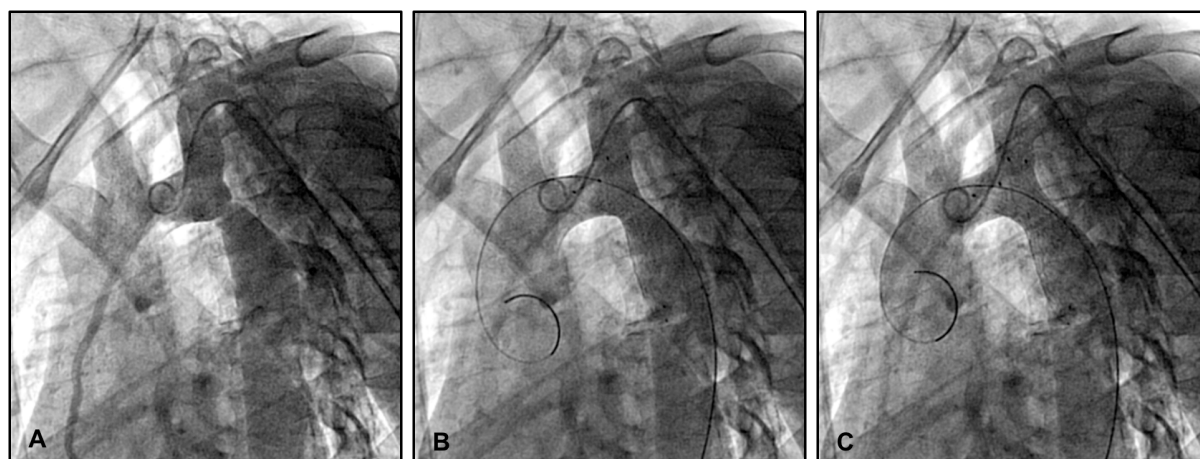


Abb. 17 Serielle Aortographie bei Implantation eines selbstexpandierenden Stent: Angiographische Darstellung der hochgradigen nativen Isthmusstenose (A), Ergebnis nach initialer Freisetzung des selbstexpandierenden Nitinolstents (B), Finales Resultat nach stentgeschützter Ballonangioplastie (C)

3.6 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte durch die Auswertung der Krankenblätter, Befragung von Hausärzten und weiterbehandelnden Fachärzten bzw. im Rahmen von regelmässiger Nachsorgeuntersuchungen in der kardiologischen Ambulanz unseres Hauses. Konnten die Patienten aufgrund zu großer Entfernung oder aus gesundheitlichen Gründen an der Nachuntersuchung nicht teilnehmen, wurden sie telefonisch zu ihrem aktuellen Befinden befragt und weitere klinische Information vom betreuenden Hausarzt angefordert. Die Speicherung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe einer Datenbank in File Maker Pro 7.0. Diese Datenbank wurde im Laufe der Nachuntersuchungen fortlaufend weiterentwickelt und dient der langfristigen Erfassung aller endovaskulär behandelten Aortenpatienten unserer Abteilung. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Software SPSS 11.0 durchgeführt. Alle Werte werden als Mittelwerte der Standardabweichung angegeben. Für die statistische Auswertung von prä- und postprozeduralen Befunden wurde der gepaarte T-Test verwendet. Der Vergleich zwischen Gruppen erfolgte mit dem ungepaarten T-Test für unabhängige Stichproben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Darstellung des kumulativen Überlebens erfolgte unter Verwendung der Kaplan-Meier-Funktion.

4. Ergebnisse der IRONIC – Studie

4.1 Periprozedurale Ergebnisse

Der interventionelle Eingriff erfolgte bei allen Patienten unter Analgosedierung über einen perkutan-transfemorale Zugang (Tab. 4). Insgesamt wurden 53 selbst-expandierende Stents mit einem mittleren Diameter von 24.2 ± 2.7 mm und einer mittleren Länge von 70.4 ± 15.2 mm implantiert. Infolge höchstgradiger (subatretischer) Stenosen war bei 8 Patienten (15.4%) vor Platzierung des Stent eine primäre Ballonangioplastie der Isthmusstenose erforderlich. Nach Freisetzung des selbst-expandierenden Nitinolstents wurde bei allen Patienten eine Ballon-Angioplastie zur optimalen Entfaltung des Stentkörpers durchgeführt. Bei einem Patienten mußte infolge einer kaudalen Stent-Dislokation ein zweiter Stent mit gutem prozeduralen Ergebnis überlappend implantiert werden. Die maximal verwendete Ballongröße betrug im Mittel 21.6 ± 3.1 mm. Im Ergebnis des Eingriffs konnte eine Reduktion des Druckgradienten von 54.7 ± 9.9 mmHg auf 3.3 ± 2.5 mmHg erzielt werden ($p < 0.001$) (Abb. 19); bei keinem Patienten verblieb ein Restgradient über 10 mmHg. In gleicher Sitzung wurde bei 4 Patienten (7.7%) eine elektive Koronarintervention durchgeführt. Die mittlere Prozedurdauer der gesamten Intervention bis einschließlich der abschließenden Angiographie betrug 45.8 ± 21.9 min bei einer Durchleuchtungszeit von 20.5 ± 13.2 min. Der durchschnittliche Kontrastmittelverbrauch lag bei 80.1 ± 30.4 ml. Eine Hämostase der Zugangsgefäße wurde bei 98.1% der Patienten mittels mechanischer Kompression (FemoStop™) erzielt, die in der Regel 6 Stunden nach dem Eingriff beendet werden konnte. Bei einer Patientin mit hypoplastischen Beckengefäßen mußte eine okkludierende Dissektion der A. femoralis mittels Interponat chirurgisch revidiert werden. Ein Patient entwickelte nach primär erfolgreichen Prozedur protrahierte hypotone Blutdruckwerte und beklagte diffuse thorakale Schmerzen. Die notfallmässig durchgeführte Computertomographie bestätigte die klinische Verdachtsdiagnose einer gedeckten Aortenruptur mit linksseitigem Hämatothorax. Im Rahmen eines unverzüglich durchgeführten Zweiteingriffs wurde die Rupturzone mittels Implantation eines thorakalen Stentgrafts dauerhaft versiegelt (Abb. 18). Der weitere klinische Verlauf des Patienten gestaltete sich unkompliziert und war durch eine schnelle Mobilisation und komplette Rekonvaleszenz geprägt. Insgesamt betrug die periprozedurale Morbidität infolge aortaler, peripher-vaskulärer und technischer Zwischenfälle in unserem Patientenkollektiv 6.8%. Neurologische Komplikationen wie apoplektiforme Insulte oder spinale Ischämien traten nicht auf. Konversionen zur offenen Chirurgie und intrahospitalen Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die postprozedurale Verweildauer auf der Intensivstation lag bei 19.3 ± 5.6 Stunden, die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes betrug 3.5 ± 1.7 Tage. Die Analyse der postprozeduralen Schnittbilddiagnostik zeigte nach Stentimplantation eine Vergrößerung des minimalen Coarctationsdiameters von 4.6 ± 1.9 mm auf 18.6 ± 2.5 mm (Abb. 20).

Tabelle 4 Prozedurale Daten und intrahospitales Outcome

<i>Technische Details der Prozedur</i>	
Analgesiedierung / Lokalanästhesie	52 (100%)
Transfemoraler Zugang	52 (100%)
Primäre Ballondilatation der Stenose	8 (15.4%)
Ingesamt eingesetzte Stents	53
Diameter, mm	24.2 ± 2.7 (22-28)
Länge, mm	70.4 ± 15.2 (40-80)
Stentgeschützte Ballonangioplastie	52 (100%)
Maximaler Ballondiameter	21.6 ± 3.1(18-24)
Druckgradient prä interventionem	54.7 ± 9.9 mmHg
Druckgradient post interventionem	3.3 ± 2.5 mmHg
PCI in gleicher Sitzung	4 (7.7%)
Dauer der Prozedur, min	45.8 ± 21.9 (35-92)
Kontrastmittel, ml	80.1 ± 30.4 (60-140)
Durchleuchtungszeit, min	20.5 ± 13.2 (15 - 40)
<i>Intraprozedurale und intrahospitale Komplikationen</i>	
Stentmigration	1 (1.9%)
Dissektion A. femoralis	1 (1.9%)
Gedechte Aortenruptur	1 (1.9%)
Restgradient ≥ 10 mmHg	0
Apoplex/Paraplegie	0
OP-Konversion	0
Intrahospitalletalität	0
Überwachung auf IMC, h	19.3 ± 5.6 (12-36)
Krankenhausaufenthalt, d	3.5 ± 1.7 (2-5)

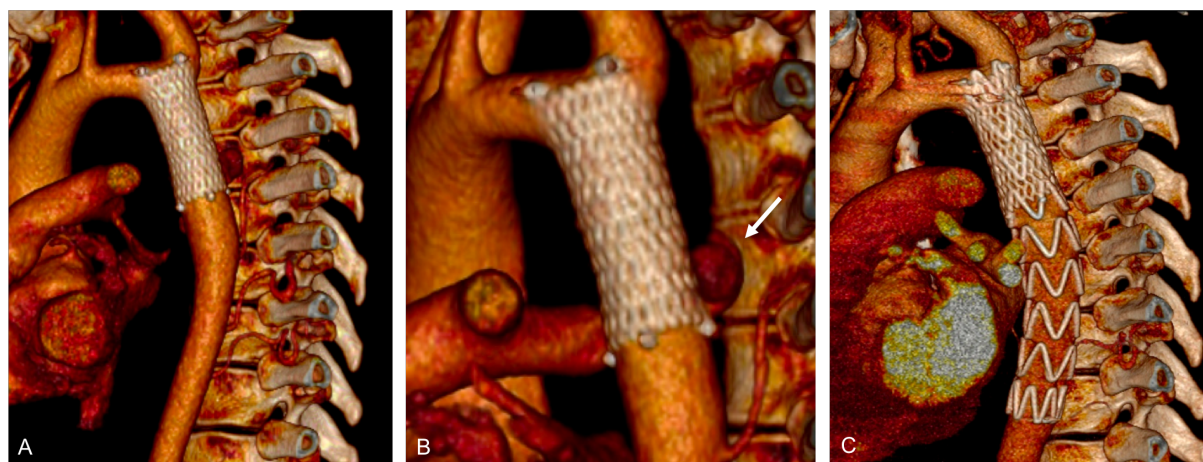


Abb. 18 Patient mit gedeckter Aortenruptur (Pfeil in B) nach stentgeschützter Angioplastie einer subatretischen adulten Isthmusstenose und Ergebnis nach erfolgreicher notfallmäßiger Versorgung mittels transfemoraler Implantation eines thorakalen Valiant™ - Stentgraft (C)

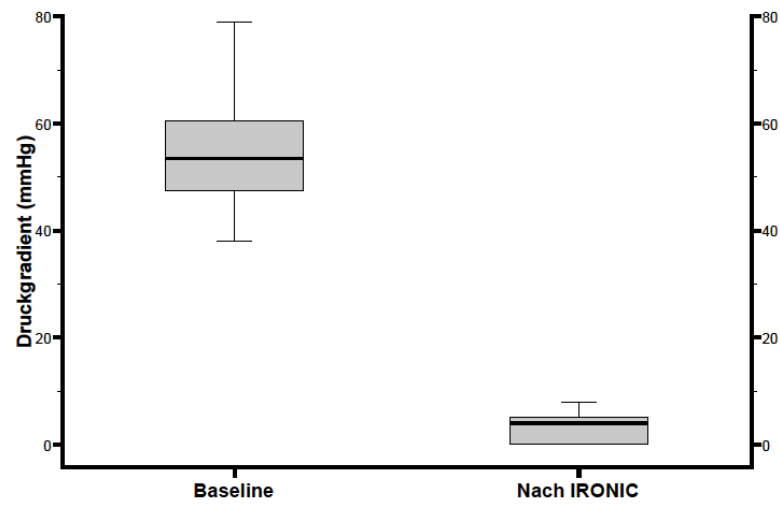


Abb. 19 Box-Plot Diagramm mit Darstellung des Gradienten vor und nach **IRONIC**

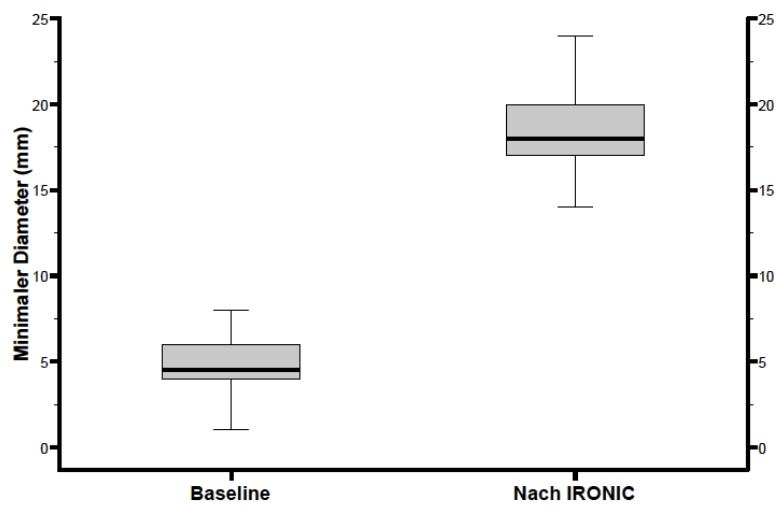


Abb. 20 Box-Plot mit Darstellung des minimalen Diameters vor und nach **IRONIC**

4.2 Klinischer Langzeitverlauf

Während des klinischen Nachbeobachtungsintervalls von 47.6 ± 23.0 Monaten verstarb ein Patient 29 Monate nach Stentversorgung infolge eines metastasierten Nierenzell-Karzinoms (Gesamt mortalität 1.9%); Todesfälle kardiovaskulärer Genese traten nach Korrektur der Isthmusstenose nicht auf (Tab. 5). Drei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und präformiertem Aneurysma der Aorta ascendens wurden 2, 36 bzw. 47 Monate nach Stenting elektiv mit einem klappentragenden Conduit versorgt (5.8%). Bei insgesamt 3 Patienten war die interventionelle Behandlung symptomatischer Stenosen des Koronarsystems bzw. der A. carotis interna erforderlich (5.8%). Eine Patientin konnte eine komplikationslose Schwangerschaft austragen. Unter Berücksichtigung der in Tabelle 5 aufgeführten intrahospitalen und späten vaskulären adverse events liegt die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens 1, 3 und 5 Jahre nach interventioneller Korrektur der adulten Isthmusstenose bei 96.2 ± 2.7 , 88.7 ± 4.9 bzw. $82.2 \pm 6.3\%$ (Abb. 21).

Tabelle 5 Vaskuläre Adverse Events nach IRONIC

Nachbeobachtungsintervall, m	47.6 ± 23.0 (12-84)
Gesamt mortalität	1 (1.9%)
Kardiovaskuläre Mortalität	0
Kardiovaskuläre Adverse Events	7 (13.5%)
<i>Intrahospital</i>	
Stentgraft bei gedeckter Ruptur	1 (1.9%)
<i>Follow-up</i>	
Elektive Bentall-Operation	3 (5.7%)
Koronarintervention	2 (3.8%)
Karotis-Stenting	1 (1.9%)
Isthmus-Rezidivstenose	0

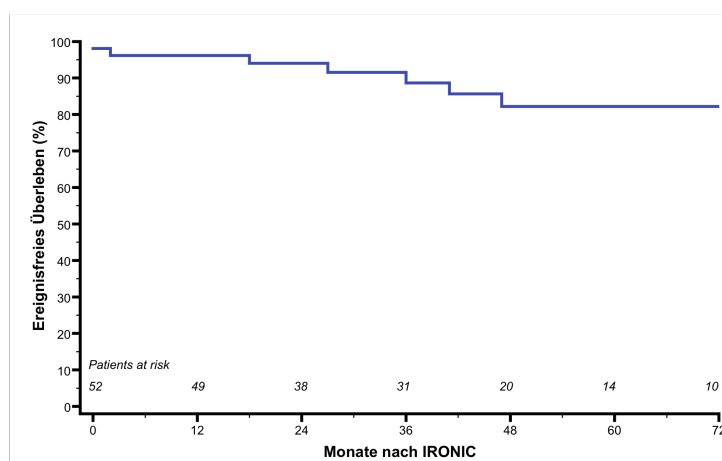


Abb. 21 Kaplan-Meier Plot mit Darstellung des ereignisfreien Überlebens nach **IRONIC**

4.3 Ergebnisse der seriellen Schnittbilddiagnostik

Im Rahmen des **IRONIC**-Studie wurde vor Entlassung sowie 6 und 24 Monaten nach dem Eingriff eine hochauflösende Darstellung der thorakalen Aorta mittels MSCT veranlaßt (Abb. 22). Neben der exzellenten Beurteilung vaskulärer Strukturen bietet die CTA den Vorteil einer artefaktfreien Darstellung des implantierten Nitinolstents. Insgesamt wurden 193 Volumendatensätze zur Auswertung herangezogen. Von vorrangigem Interesse war die Beurteilung des Aortenisthmus sowie die Integrität des implantierten Stent. Unter Berücksichtigung multiplanar reformatierter Schnittebenen sowie einer frei rotierbaren 3D-Darstellung konnte bei allen untersuchten Patienten eine durch Materialermüdung bedingte Fraktur des Nitinolstents ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden keine Fälle von Stentkollaps, protrahiertem Recoil oder sekundärer Migration des Stentkörpers beobachtet. Im Vergleich zu den postoperativen Befunden zeigt sich 2 Jahre nach Stentimplantation eine stabile Aufweitung des Aortenisthmus von initial 4.6 ± 1.9 mm auf 18.3 ± 2.7 mm ($p < 0.001$). Besondere Aufmerksamkeit wurde der Detektion iatrogenen Läsionen nach Stenting des Aortenisthmus gewidmet. In diesem Kontext zeigte die serielle Bildgebung bei einem Patienten mit postprozeduraler Aortenruptur und notfallmäßiger Stentgraftversorgung eine komplette Ausheilung des Befundes ohne Nachweis residualer Läsionen (Abb. 23). Bei einer weiteren Patientin entwickelte sich 6 Monate nach Stentversorgung ein klinisch inapparentes lokales Aneurysma von 8 mm Grösse, welches bei fehlender Wachstumstendenz konservativ behandelt wurde (Abb. 24). Daraus ergibt sich für unser Patientenkollektiv eine Inzidenz prozedurbedingter iatrogenen Aortenläsionen von 3.8%. Die Ergebnisse der quantitativen Gefäßanalyse an definierten Meßpunkten der thorakalen Aorta ist in Tab. 6 wiedergegeben. Bei 3 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und präformiertem Bulbus-Aneurysma wurde im Beobachtungsintervall ein relevanter Diameterprogress (> 3 mm) im Bereich der ascendierenden Aorta dokumentiert.

Tabelle 6 CT-angiographisch bestimmte Aortendiameter vor und nach IRONIC

	Baseline N = 52	Entlassung N = 52	6 Monate N = 49	24 Monate N = 40	p
Aorta ascendens (Sinus aortae), mm	36.5 ± 6.8	36.3 ± 6.8	36.9 ± 6.8	37.8 ± 7.0	n.s
Aortenbogen distal der ACC, mm	21.4 ± 3.9	22.0 ± 4.2	21.9 ± 3.2	21.5 ± 5.2	n.s
Abgang der A. subclavia sinistra, mm	22.8 ± 5.1	22.8 ± 5.1	23.3 ± 4.7	23.1 ± 5.3	n.s
Minimaler Diameter der CoA, mm	4.6 ± 1.9	18.6 ± 2.5	18.1 ± 3.1	18.5 ± 2.7	< 0.001
Proximale Aorta descendens, mm	31.8 ± 9.3	31.7 ± 6.3	32.5 ± 5.3	32.4 ± 9.3	n.s
Aorta auf Zwerchfellhöhe, mm	23.5 ± 4.7	25.1 ± 6.8	23.9 ± 4.4	24.3 ± 7.1	n.s

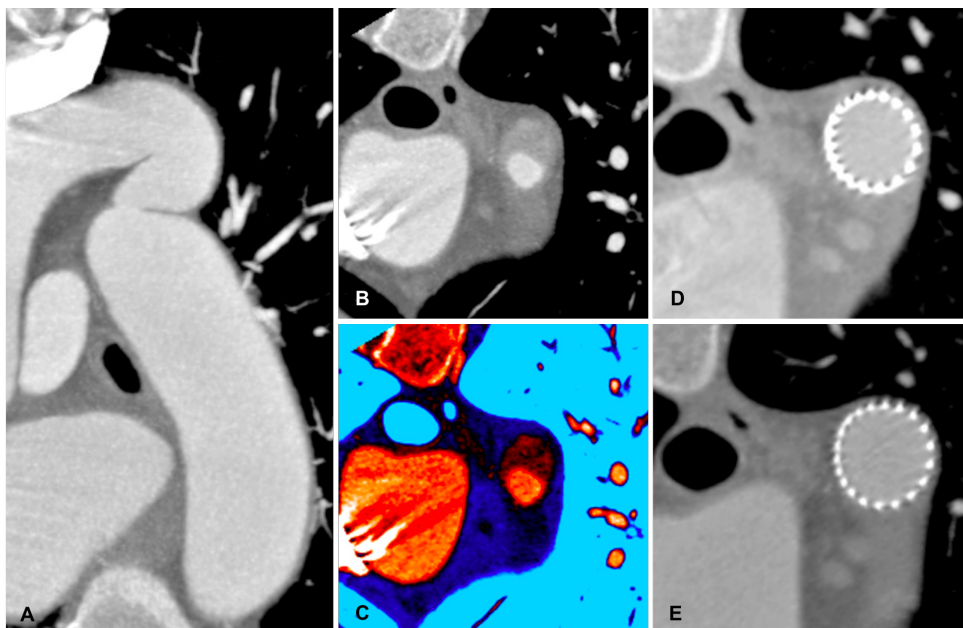


Abb. 22 Kontrastverstärkte CT-angiographische Darstellung einer adulten Coarctation in loco typico mit poststenotischer Ektasie der Aorta descendens (A-C). Serielle Verlaufskontrollen 6 und 24 Monate nach erfolgreicher Rekonstruktion der Isthmusregion mittels stentgeschützter Angioplastie (D-E).

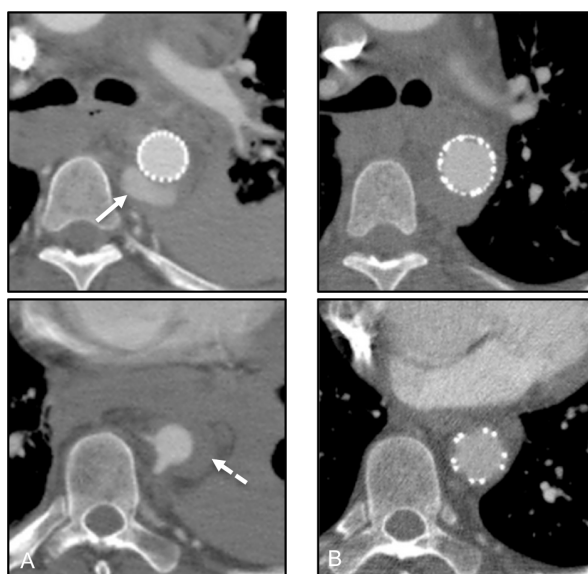


Abb. 23 Schnittbilddiagnostik bei einem Patienten mit Aortenruptur nach Stenting eines subatretisch stenosierten Isthmus. Die axialen Bilder in (A) zeigen neben der Rupturzone (Pfeil oben) assoziierte Epiphänome wie einen linksseitigen Hämatothorax sowie ein intramurales Hämatom der Aorta descendens (Pfeil unten). In der Verlaufskontrolle 6 Monate nach notfallmässiger Implantation eines thorakalen Stentgrafts (B) ist die Perforationszone dauerhaft versiegelt. Weiterhin liegt eine komplette Resorption sowohl des hämorrhagischen Pleuraergusses als auch des intramuralen Hämatoms vor.

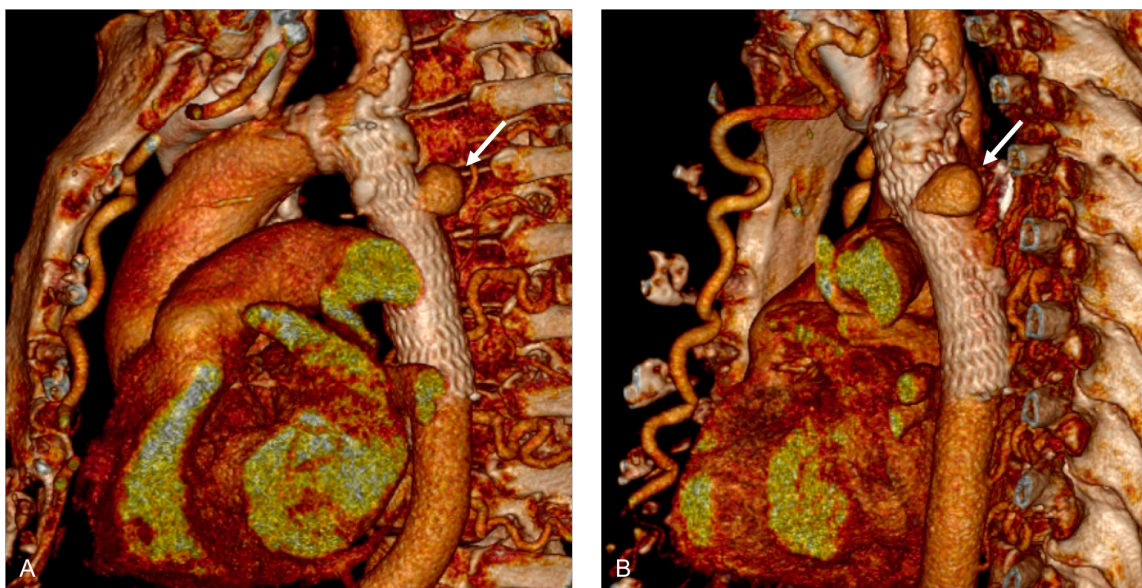


Abb.24 Entwicklung eines inapparenten kleinen Aneurysmas (Pfeil in A und B) nach Stentkorrektur einer stark atherosklerotisch veränderter adulten Isthmusstenose. Zudem Nachweis grobscholliger degenerativ-kalzifizierender Veränderungen des distalen Aortenbogens und der A. subclavia sinistra.

4.4 Systemischer Blutdruck nach Stentimplantation

Zur Erfassung eines prognoserelevanten Surrogatparameters wurden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bei allen Patienten seriell die Blutdruckwerte der rechten oberen Extremität dokumentiert (Abb. 25). Personen mit systolischen Ruheblutdruckwerten > 140 mmHg bzw. diastolischen Werten > 90 mmHg wurden als hypertensiv klassifiziert. Entsprechend dieser Definition wiesen alle Patienten präinterventionell hypertensive brachiocephale Blutdruckwerte auf. Der systemische Blutdruck vor Intervention betrug im Gesamtkollektiv 162.2 ± 13.7 mmHg. Nach Beseitigung der aortalen Obstruktion fiel der brachiocephale Blutdruck zum Zeitpunkt der Entlassung auf 139.2 ± 12.4 mmHg ($p < 0.001$). Spätere Messungen zeigten eine anhaltende Verbesserung der Blutdrucklage nach 12 Monaten (128.1 ± 10.6 mmHg) sowie im späten Follow-up nach 47.6 \pm 23.0 Monaten (126.4 ± 10.5 mmHg) ($p < 0.001$ vs. postinterventionell). Analog verzeichneten wir einen Abfall des diastolischen Blutdrucks von initial 95.3 ± 7.1 mmHg auf 88.4 ± 6.9 mmHg postinterventionell ($p < 0.001$); Verlaufsmessungen nach 12 Monaten bzw. im längerfristigen Follow-up wiesen diastolische Werte von 84.7 ± 7.2 mmHg bzw. 82.8 ± 6.5 mmHg nach. Eine Normalisierung des systemischen Blutdrucks ohne die Notwendigkeit einer antihypertensiven Begleitmedikation wurde bei 30 Patienten (57.7%) beobachtet. Weitere 16 Patienten (30.8%) wiesen im Follow-up

normotensive Werte auf, nahmen jedoch weiterhin blutdrucksenkende Pharmaka ein. Bei einer Minderheit von 6 Patienten (11.5%) konnte im Nachsorgeintervall trotz effektiver Beseitigung der Stenose und antihypertensiver Medikation keine Normotonie erzielt werden. Auch in diesen Fällen verzeichneten wir jedoch eine individuell bessere Blutdruckeinstellung unter teilweise reduzierter Begleitmedikation. Insgesamt wurde somit das therapeutische Ziel einer Blutdrucknormalisierung bei 88.5% der interventionell behandelten Personen erreicht, gleichzeitig verringerte sich die Anzahl der durchschnittlich verabreichten Substanzklassen im Gesamtkollektiv von initial 2.6 auf 0.9 nach Ablauf von 24 Monaten ($p < 0.001$). Verschlussdruckmessungen an den oberen und unteren Extremitäten erbrachten 24 Monate nach **IRONIC** keine Verdachtsmomente für eine Restenosierung der Isthmusregion, ein transaortaler Gradient > 10 mmHg wurde bei keinem Patienten beobachtet. Neben der klinischen Evaluation bestätigte auch die Normalisierung des Knöchel-Arm-Index (0.75 und 0.98, präinterventionell vs. 24 Monate; $p < 0.001$) eine Verbesserung der distalen aortalen Perfusion nach Stent-Rekonstruktion der obliterierten Isthmusregion.

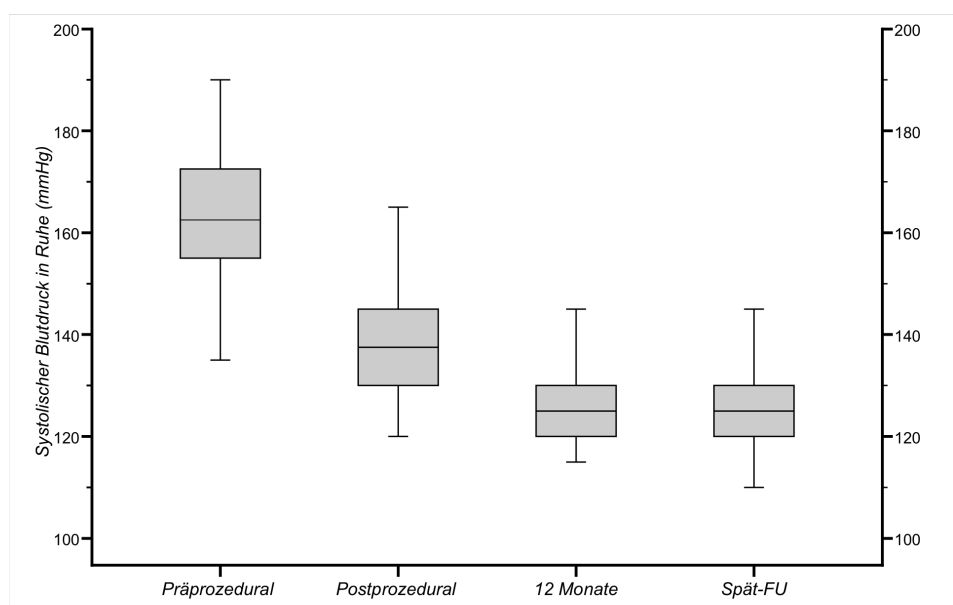


Abb. 25 Entwicklung des systolischen Ruheblutdruckwertes am rechten Arm nach **IRONIC**

5.0 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Prozedurale Sicherheit der interventionellen Therapie

Die Sicherheit interventioneller Eingriffe bei Patienten mit Aortenisthmusstenose konnte in den letzten Jahren durch verfeinerte Interventionsstrategien und innovative Entwicklungen auf dem Gebiet der Stenttechnologie erheblich verbessert werden (Tab. 7 und 8, Abb. 26). Wie bei allen endovaskulären Therapieverfahren besteht jedoch ein Spektrum potentieller Gefahren mit technischen, lokalen und peripher-vaskulären Komplikationen [58]. Technische Komplikationen beinhalten z.B. das Risiko einer Stentmigration, Stentfraktur sowie einer Ballonruptur [62]. Internationale Registerdaten unter Berücksichtigung von 588 Stentprozeduren aus den Jahren 1989 bis 2005 dokumentierten bei 4.8% der Prozeduren eine Stentmigration, die in 75% der Fälle die Implantation eines weiteren Stents erforderlich machte [60]. Intraprozedurale Stentdislokationen sind in erste Linie auf eine Fehldimensionierung oder Ruptur der verwendeten Ballons zurückzuführen. Hier ergeben sich natürliche Vorteile für selbstexpandierende Stents, die infolge einer schrittweisen Freisetzung und partiellen Repositionierbarkeit eine sichere Platzierung auch in anatomisch komplexen Situationen erlauben. Der von uns verwendete selbstexpandierende Sinus XL Stent verfügt in der zweiten Generation an seinem distalen Ende über sog. "anti-jump"-Marker (Abb. 16), die eine kontrollierte Freisetzung des Stent gewährleisten. Mit Einführung adjunktiver Implantationstechniken wie "Balloon-in-Balloon"-Kathetern (Abb. 10) und schneller Ventrikelstimulation (Abb. 12) wurde auch die Sicherheit und Präzision bei Platzierung ballonexpandierbarer Stents entscheidend verbessert [63-65]. Neueren Untersuchungen zufolge liegt die Inzidenz intraprozeduraler Stentdislokationen bei erwachsenen Patienten zwischen 0% und 14.3% (Tab. 8). Wir beobachteten in unserer Patientenkohorte lediglich einen Fall (1.9%) von distaler Stentmigration in einer frühen Phase des **IRONIC**-Projektes. Ballonrupturen wurden im CCISC-Register (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium) in 2.2% der Fälle dokumentiert; diese gehen potentiell mit Verletzungen der Aortwand, Embolisation von Ballonfragmenten oder unerwünschten Stentdislokationen einher [60]. Die ebenfalls selten beobachteten Stentfrakturen (1.0%) zogen infolge fokaler Restenosen in der Mehrzahl der Fälle die Implantation eines zweiten Stent nach sich [66-71]. Sporadisch wurde von intraprozeduralen Aortenrupturen mit fatalem Ausgang berichtet [72,73]. Zusätzlich muß bei 1.6% der endovaskulär behandelten Patienten mit einer akuten Aortendissektion gerechnet werden (Abb. 13) [60]. Aufgrund dieser seltenen, aber potentiell letalen vaskulären Notfälle muß im Herzkatheterlabor eine Auswahl gecoverter Stents bzw. Stentgrafts zur Verfügung stehen, die in diesen Fällen eine definitive interventionelle Versorgung bzw. ein Bridging zur offenen Chirurgie ermöglichen (Abb. 18) [55,73-75]. Die vorliegenden Daten lassen erkennen, dass sowohl eine aggressive Ballonangioplastie der nativen Aorta als auch eine wiederholte Dilatation des Stent zum Gesamtrisiko iatroger Schäden der Aortenwand beitragen [60,72,76,77]. Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Behandlung älterer Patienten, insbesondere bei kalzifizierten oder hypoplastischen Gefäßen mit eingeschränkter Elastizität der Aorta [78,79]. Einige Autoren empfehlen in diesem Zusammenhang eine "serielle

Dilatation“ des implantierten Stent mit einer schrittweisen Wiederherstellung physiologischer Diameter bei minimiertem aortalem Wandtrauma (Abb. 29) [54,80]. Generell sollte eine Überdimensionierung der verwendeten Stentsysteme und Ballons vermieden werden. Einige Interventionskardiologen verzichten daher nach Rekonstruktion eines adäquaten Aortenlumens auf eine weitere Expansion des Stentkörpers bzw. eine komplette Apposition der Stentenden [58]. Zu den häufigeren unerwünschten Ereignissen nach Stentimplantation gehören Verletzungen und Blutungen der Zugangsgefäße (3%), deren Inzidenz mit zunehmender Miniaturisierung der Stentsysteme und dem Einsatz perkutaner Verschlußsysteme rückläufig ist (Abb. 26). Neurologische Defekte werden nach interventioneller Therapie der Aortenisthmusstenose in weniger als 1% der Fälle beobachtet und traten in der **IRONIC**-Studie nicht in Erscheinung. Insbesondere findet sich in der Literatur kein Hinweis auf eine Paraplegie nach Stentversorgung des Aortenisthmus. Die Ätiologie zerebrovaskulärer Embolisationen bleibt oftmals unklar, offenbar besteht jedoch ein Zusammenhang mit technischen Komplikationen wie Stentmigration, Ballonruptur, Verletzungen der Aortenwand sowie einer progressiven atheromatösen Erkrankung bei älteren Patienten mit Hypertonie [60].

Tabelle 7 Lokale Komplikationen nach IRONIC

<i>Stentkomplikationen</i>	
Dislokation (intraprozedural)	1 (1.9%)
Migration (im Follow-up)	-
Kollaps	-
Recoil	-
Fraktur	-
Rezidivstenose	-
<i>Aortenwandläsionen</i>	
Gedeckte Ruptur	1 (1.9%)
Lokales Aneurysma	1 (1.9%)

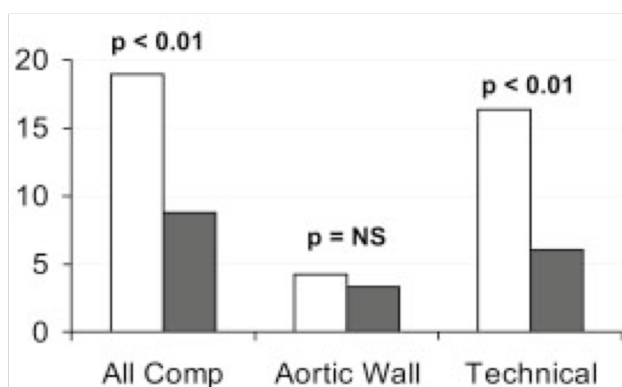


Abb. 26 Internationale Registerdaten belegen einen deutlichen Rückgang prozedurassoziierter, insbesondere technischer Komplikationen (weiß: vor 2002; grau: ab 2002) in einem Patientenkollektiv mit nativer Aortenisthmusstenose und postoperativer Re-Coarctation (n=565, CCISC, [60])

Tabelle 8 Vergleich aktueller Studien zur Implantation von selbst- und ballonexpandierbaren Stents bei erwachsenen Patienten mit "adulter" Aortenisthmusstenose

Studie	Jahr	N	Native CoA	Mittl. Alter	Stent	FU (Monate)	Grad prä (mmHg)	Grad post (mmHg)	Min Diameter prä (mm)	Min Diameter post (mm)	Intrahosp Mortalität	Intrahospitale Komplikationen	Mortalität im FU	Reinterventionen im FU	Blutdruck
Chessa	2005	71	52	22	BES	Med 36	39 ± 15	4 ± 6	8 ± 3	16 ± 4	1.4%	8.4% 3 Stentmigration 1 Aortenwandhämatom 2 Femoralis - PSA	0	5.6% 2 BA bei ReCoA 1 CS bei ReCoA 1 CS bei ReCoA/An	
Pedra	2005	21	21	24	BES	Med 22 (6-60)	47 ± 20	0 ± 1	5 ± 2	17 ± 3	0		0	9.5% 1 CS bei Stentfraktur 1 CS bei Aneuysma	Baseline: 152 ± 16 / 92 ± 13 12 M FU: 126 ± 12 / 81 ± 11
Mahadevan	2006	35	24	31	BES	22 Pat. mit 12 Monats FU	28 ± 15	4 ± 4	6 ± 3	14 ± 3	0	20.0% 2 Stentmigration 2 Apoplex (minor) 3 Aortenwandläsionen	0	8.6% 3 BA bei residueller CoA	Baseline: 142 ± 79 12 M FU: 125 ± 71
Thanopoulos	2008	46	25	33	BES	60	58 ± 17	7 ± 5	5 ± 3	17 ± 2	0	4.3% 1 Stentmigration 1 Femoralis - PSA	0	43.4% 20 BA bei residueller CoA "serial dilatation concept"	Baseline: 85% > 140 / 90 60 M FU: 125 ± 12 / 76 ± 10
Wheatly	2009	16	16	39	BES	23 (12-72)	48 (25-99)	0.5 (0-15)	8 (3-14)	16 (10-20)	0	12.5% 2 Stentmigration	0	6.3% 1 BA bei ReCoA	
Haji-Zeinali	2009	21	19	19	SES	16 ± 12	57 ± 20	1 ± 2	5 ± 2	15 ± 2	0	14.3% 3 Stentmigration	0	4.8% 1 SES bei ReCoA	Baseline: 160 ± 23 12 M FU: 128 ± 8
IRONIC	2011	52	52	37	SES	48 ± 23	55 ± 10	3 ± 3	5 ± 2	19 ± 3	0	5.8% 1 Stentmigration 1 peripher-vaskulär 1 Ruptur + Stentgraft	1.9%	0%	Baseline: 162 ± 14 / 95 ± 7 12 M FU: 128 ± 11 / 85 ± 7

Abkürzungen: BES - Ballon expandierbarer Stent, SES - Selbstexpandierender Stent, Med - Median, PSA - Pseudoaneurysma, CoA - Aortenisthmusstenose, ReCoA - Rezidiv einer Aortenisthmusstenose

5.2 Vergleich operativer und interventioneller Strategien

In einer im Jahre 2006 publizierten Metaanalyse zum Vergleich der endovaskulären und chirurgischen Therapie bei Patienten mit adulter Coarctation zeige sich in der Stentgruppe ein niedrigeres Morbiditätsrisiko als bei chirurgisch versorgten Patienten (OR 1.3 \pm CI 0.2) [18]. Die intrahospitale Morbidität offener Eingriffe lag bei durchschnittlich 11%, wobei postoperative Blutungen und Verletzungen des N. recurrens am häufigsten auftraten (Tab. 9). Zweiteingriffe wurden nach Stentversorgung häufiger durchgeführt als nach operativer Primärversorgung (14% vs. 2%, OR 16.1 \pm CI 2.8), in der Mehrzahl der Fälle aufgrund von Rezidivstenosen, Stentmigration oder Verletzungen der Aortenwand. Das Risiko einer Rezidivstenose lag in der Stentgruppe höher als bei klassisch operierten Patienten (11% vs. 2% (OR 6.0 \pm CI 1.8)). In beiden Therapiearmen konnte bei ca. 60% der Patienten eine Normalisierung des Blutdrucks ohne Fortführung einer medikamentösen Therapie erreicht werden. Bei Interpretation dieser Zahlen muß berücksichtigt werden, das sich sowohl technische Ausstattung der Katheterlabore als auch interventionelle Strategien in den letzten Jahren fortwährend weiterentwickelt haben [50]. Neue Generationen von Stents und miniaturisierte Kathetersysteme haben zu einer spürbaren Reduktion iatrogen-vaskulärer und technischer Komplikationen beigetragen [52]. Während wir heute einen Rückgang katheterassoziierter Komplikationen und Rezidiveingriffe verzeichnen (Abb. 26) [60], werden gleichzeitig immer komplexere Coarctationen interventionell erfolgreich behandelt [81-83]. Belastbare Daten zur langfristigen Effektivität der Stentversorgung bei Coarctation im Erwachsenenalter sind gegenwärtig noch nicht verfügbar. Aufgrund ihrer hohen prozeduralen Effektivität bei minimaler Traumatisierung des Patienten ist die endovaskuläre Therapie jedoch bereits heute das Mittel der Wahl bei Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion, hohem Alter oder anderen schwerwiegenden Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus bzw. neurologischen Defiziten [84]. Weitere positive Aspekte der transfemorale Stentversorgung bestehen in einer verkürzten Krankenhausliegezeit von nur 2-3 Tagen, während bei einem thoraxchirurgischen Eingriff mit einem Krankenhausaufenthalt von 5-14 Tagen und einer mehrwöchigen Rekonvaleszenzphase zu rechnen ist.

Tabelle 9 Auswahl aktueller Studien zur operativen Therapie der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter

Autor	Jahr	N	Mittl. Alter	FU (Jahre)	Grad (mmHg)	Morbid	Mortal	Resten	Reinterv	% ohne Med
Jatene	2009	50	25	4	51	8%	0	0	0	76%
Carr	2005	45	21	18	51	18%	0	2	0	76%
Bauer	2001	15	54	4	68	0	0	0	0	13%
Bhat	2001	84	29	5	60	7%	1%	2%	2%	69%
Bouchart	2000	35	28	14	62	9%	0	9	0	66
Aris	1999	8	58	4	70	25%	0	0	0	63%
Wells	1996	26	32	2	61	4%	0	0	0	46%

5.3 Hypertonie und vaskuläres Risiko

Patienten mit korrigierter Aortenisthmusstenose bedürfen einer langfristigen kardiologischen Mitbetreuung unter spezieller Berücksichtigung aortaler, hämodynamischer und koronarassoziierter Spätkomplikationen [85,86]. In einer Übersichtsarbeit zur Langzeitprognose kongenitaler Herzerkrankungen lag die Überlebensrate 22 ± 10 Jahre nach operativer bzw. interventioneller Korrektur einer Isthmusstenose im Kindesalter bei nur 87% [87]. Auffällig war die im Vergleich zu anderen kongenitalen Vitien hohe Inzidenz sekundärer cerebrovaskulärer (3.2%) und koronarer Komplikationen (5.1%). Dies bestätigt klinische Erfahrungen, wonach die Spätletalität der korrigierten Isthmusstenose wesentlich durch eine persistierende arterielle Hypertonie und deren Folgeerkrankungen bestimmt wird. Neuere Studien zeigen, daß die chirurgische bzw. endovaskuläre Korrektur der Isthmusstenose mit einer Reduktion des Systemdrucks und der linksventrikulären Masse sowie einer Verbesserung der zentralen Aortenfunktion und der linksventrikulären Dysfunktion einhergeht [88-93]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten wir nachweisen, daß im Verlauf nach erfolgreicher interventioneller Korrektur der adulten Isthmusstenose bei 88.5% der Patienten eine Normalisierung des Ruheblutdruckwertes erzielt werden kann. Die optimierte Blutdrucklage ermöglichte zudem das Absetzen der antihypertensiver Medikation bei 57.7% unserer Patienten. Ungeachtet einer gewissen Reduktion des Blutdrucks bleibt jedoch ein Teil der behandelten Patienten hypertensiv und zeigt keine Verbesserung linksventrikulärer Funktionsindizes [94,95]. So wiesen Musto et al. bei einem Drittel der erwachsenen Patienten nach endovaskulärem Stenting eine spontane bzw. belastungsinduzierte persistierende Hypertonie nach [94]. Weiterhin existierende Befunde, nach denen die Korrektur einer Isthmusstenose nicht notwendigerweise mit einer Verbesserung der endothelabhängigen und flussvermittelten Gefäßdilatation einhergeht [88]. Echokardiographische und applanationstonometrischen Untersuchungen wiesen auf die Bedeutung der intrinsischen Wandsteifigkeit der Aorta ascendens als Ursache einer persistierenden linksventrikulären Druckbelastung hin [96,97]. In neueren Studien wurde der prognoserelevante Einfluss der Bogenmorphologie auf den Langzeitverlauf nach operativer Korrektur der Aortenisthmusstenose aufgedeckt. Es zeigte sich eine enge Korrelation zwischen „gotisch“ geformten, d.h. angulierten Aortenbögen und der Persistenz einer hypertensiven Blutdrucklage sowie einer erhöhten aortalen Wandsteifigkeit und linksventrikulären Muskelmasse [98-103]. Wichtige Erkenntnisse zur Pathogenese der postoperativen Hypertonie lieferten invasive Untersuchungen bei Kindern, die den Einfluss der erhöhten endsystolischen Steifigkeit des linken Ventrikels auf die Entstehung hypertensiver Blutdruckwerte aufzeigte [104]. Die Autoren beobachteten auch eine überschießende Reaktion der endsystolischen ventrikulären Elastance auf adrenerge Stimuli mit der Folge suboptimal zunehmender Schlagvolumina, die eine Erklärung für die beschriebene Belastungsinsuffizienz nach operativer Korrektur der Aortenisthmusstenose bietet [105]. Zusammenfassend ist die persistierende Hypertonie nach interventioneller bzw. operativer Revision der Coarctation multifaktorieller Genese und beruht auf einem Zusammenspiel unterschiedlichster Faktoren wie Rest- bzw. Rezidivstenose des Isthmus, endothelialer Dysfunktion, Bogenmorphologie, diastolischer ventrikulärer Funktionsstörung und Compliancestörung herznaher Gefäße.

5.4 Die Performance selbst-expandierender Nitinol-Stents

Der OptiMed Sinus XL Stent (OptiMed, Ettlingen, Deutschland) ist ein selbstexpandierender, lasergeschnittener Nitinolstent (Abb. 16). Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung und der bekannteste Vertreter der Formgedächtnis-Legierungen. Es wurde 1958 im Naval Ordnance Laboratory (USA) entwickelt, der Name Nitinol wird als Akronym für "Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory" verwendet. Im Vergleich zu Stahl und anderen Stahl-ähnlichen Legierungen weist Nitinol eine extrem große Flexibilität und Deflektierbarkeit, eine extrem geringes Korrosionspotential und eine entsprechend ausgezeichnete Biokompatibilität auf. Der Sinus XL Stent entfaltet sich bei Freisetzung durch die Körpertemperatur selbständig und nimmt die ihm vorprogrammierte Form an (Memory-Effekt). Durch seine sinus-Struktur (closed cell Design) entwickelt er hierbei eine sehr hohe Flexibilität und Aufstellkraft. Auf diese Weise wirken konstant moderate Radialkräfte auf den Aortenisthmus, die in geeigneter Weise die Compliance und funktionelle Integrität der erkrankten Aortenwand berücksichtigen. Die Implantation elastischer Stents kann das Ausmaß der intramuralen Verletzungen dabei auf ein notwendiges Maß beschränken und ist mutmaßlich verantwortlich für die geringe Inzidenz stent-assoziiert aortaler Komplikationen (Tab. 8). Obgleich diese Konzept intuitiv logisch erscheint, wurden selbstexpandierende Stents bislang nur selten bei Patienten mit Aortenisthmusstenose eingesetzt. Tyagi et al. berichteten über die Applikation des selbst-expandierenden Memotherm Stent bei 16 Patienten mit Aortenisthmusstenose ohne Nachweis periprozeduraler Schäden der Aortenwand [106]. Diese Beobachtung wird gestützt durch Autoren des Teheran-Heart-Centers, die 21 Patienten mit selbst-expandierenden Nitinolstents ohne Verletzungen der Aortenwand erfolgreich versorgen konnten [59]. In unserer Serie von 52 erwachsenen Patienten mit nativer Coarctation beobachteten wir bei 2 Patienten (3.8%) iatrogene Wandläsionen nach stentgeschützter Angioplastie des Aortenisthmus. In beiden Fällen war ein subatretischer Isthmus auf physiologische Diameter rekonstruiert worden. Diese beobachteten Komplikationen unterstützen das Konzept einer Gradienten-gesteuerten Angioplastie ohne zwingende Komplettöffnung des Stent und deuten generelle Limitation von bare Stents in der Therapie hypoplastischer Coarctationen an. Erfahrungswerte zeigen, daß bei fehlerhafter Dimensionierung des Sinus XL Stent ein Kollaps mit sekundärer Frakturierung auftreten kann (Abb. 27). Infolge der akribischen Auswahl geeigneter Stentgrößen und einem adäquaten intraprozeduralen Lumengewinn wurde im bildgebenden Follow-up bei keinem unserer Patienten ein Kollaps, Recoil oder eine Frakturierung des Stentrahmens beobachtet (Tab. 7). Der Sinus XL Stent verfügt über ein ausgereiftes koaxiales Pull-back-System und einen sog. „anti-jump“ - Mechanismus, die im Verbund mit einer nur unwesentlichen Stentverkürzung und einer hervorragenden flouroskopischen Sichtbarkeit zur sicheren Handhabung und punktgenauen Freisetzung des Stent beitragen. Mit den funktionellen Verbesserungen der zweiten Stentgeneration sind intraprozedurale Stentdislokationen extrem selten geworden [59,107,108]. Ein weiterer Vorteil des genutzten Systems besteht in dem nur 10F grossen Applikationsbesteck, welches bei 98.1% unserer Patienten eine suffiziente Hämostase durch mechanische Kompression ermöglichte. Nach unseren Erfahrungen ist damit eine hocheffektive und komplikationsarme Versorgung der adulten Aortenisthmusstenose mit selbst-expandierenden Stents möglich.

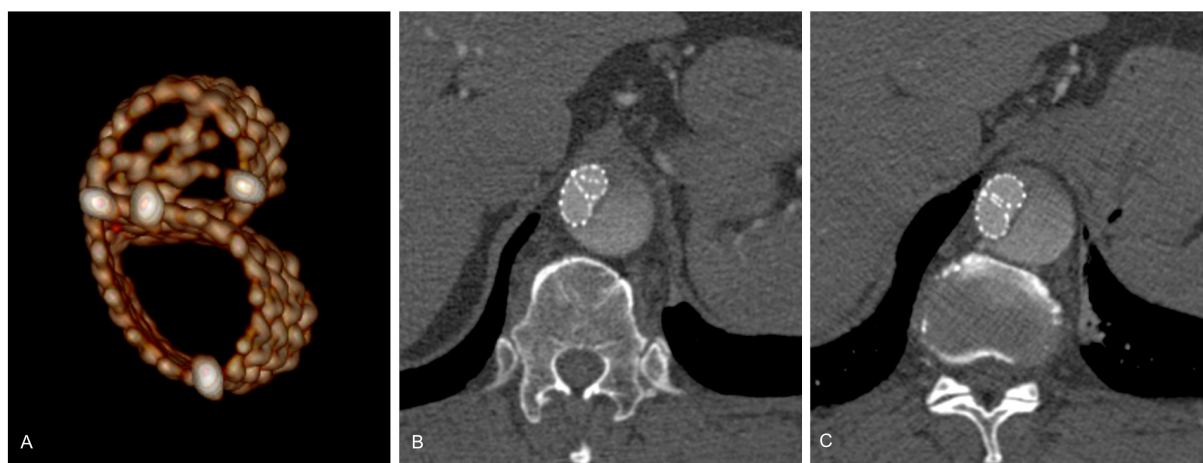


Abb. 27 Einfaltung und Frakturierung eines überdimensionierten Sinus XL Stent nach Implantation in das wahre Lumen einer Typ B-Aortendissektion zur Verbesserung der distalen aortalen Perfusion

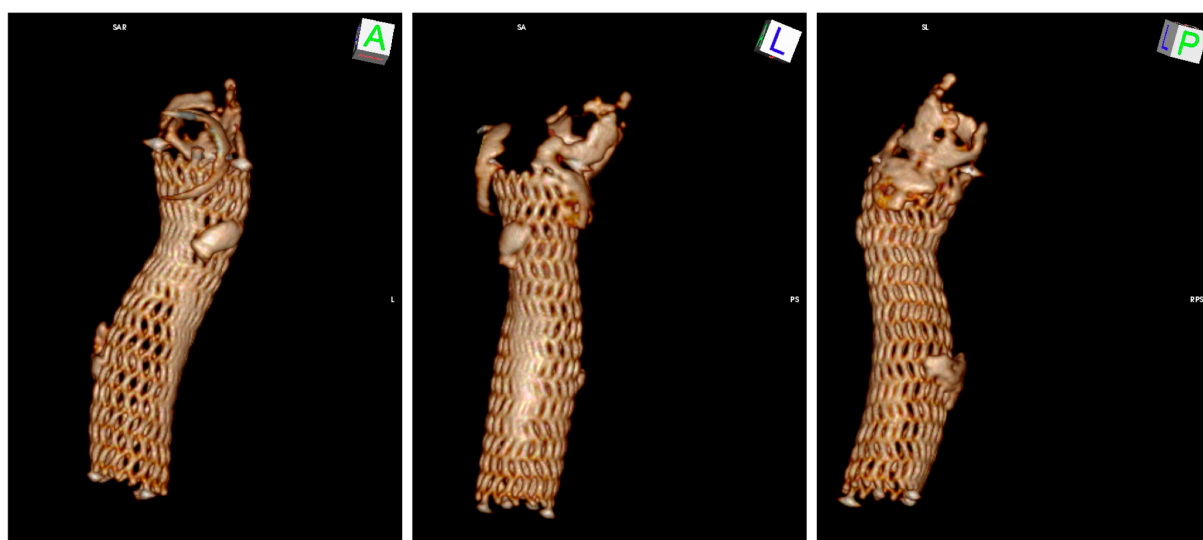


Abb. 28 Regelrechte Darstellung eines Sinus XL Stent mittels dreidimensionaler Rekonstruktion hochauflösender CT-Daten nach erfolgreicher Rekonstruktion einer adulten Aortenisthmusstenose

5.5 Differentialtherapeutischer Einsatz gecoverter Stents

Gecoverte Stents bestehen aus einem selbst-expandierenden oder ballon-expandierbaren Stentkörper, der mit einer blutundurchlässigen Membran (z.B. PTFE) ummantelt ist [50]. Infolge ihrer Radialkraft sind sie zur Behandlung stenosierender Pathologien geeignet, gleichzeitig können aneurysmatische Läsionen oder Verletzungen der Aortenwand von der Blutzirkulation ausgeschaltet werden. Der erste ummantelte Stent zur Behandlung einer Aortenisthmusstenose wurde 1999 einem jungen Mann mit begleitendem Aneurysma implantiert [109]. Sie werden heute vorrangig eingesetzt bei Patienten mit koexistenten Aneuysmen [110], (sub)atretischen oder tubulären Coarctationen [111-113], bei Isthmusstenosen mit persistierendem Ductus arteriosus Botalli [114] sowie bei älteren Patienten mit kalzifizierten Gefäßen [56]. Die Ergebnisse ausgewählter Studien mit exklusiver Verwendung gecoverter Stents bei adulter Isthmusstenose sind in Tab. 10 aufgeführt. Mit dem Konzept der „seriellen Dilatation“ ist bei Einsatz gecoverter Endoprothesen eine risikoarme Rekonstruktion physiologischer Diameter bei Patienten mit hohem primären Rupturrisiko möglich (Abb. 29) [54,56]. Für das Notfallmanagement von Komplikationen der interventionellen Therapie wie Rupturen bzw. Dissektionen der Aorta sollte in jedem Herzkatheterlabor eine Auswahl gecoverter Stents zur Verfügung stehen [74]. Technische Herausforderungen bei Einsatz gecoverter Stents bestehen in großlumigen Kathetersystemen und der potentiellen Okklusion supraaortaler Seitäste. Bei intaktem vertebrobasilären Kreislauf wird die vereinzelt notwendige Abdeckung der linken A. subclavia im allgemeinen problemlos toleriert [55,115]. Interventionelle Rekanalisationstechniken zur Wiederherstellung einer antegraden Perfusion okkludierter Seitäste wurden beschrieben (Abb. 30). Der im Jahr 2001 eingeführte Cheatham-Platinum (CP) covered Stent gilt als Mittel der Wahl zur Behandlung älterer Patienten (> 65 Jahre) mit anatomisch komplexen Läsionen [52]. Da Vergleichsstudien zum differentiellen Einsatz von bare metal und covered Stents fehlen, ist die Auswahl geeigneter Stents den meisten Fällen von der lokalen Expertise und Präferenz der Interventionskardiologen abhängig.

Tabelle 10 Aktuelle Studien zum Einsatz gecoverter Stents bei Patienten mit Aortenisthmusstenose

Author	N	Alter	Native CoA	Aneurys	Grad pre (mmHg)	Grad post (mmHg)	Aortale Komplikationen	Restenose / Serielle Dilat (SD)
Tzifa	30	28 ± 18	47%	27%	36 ± 20	4 ± 4	Rückläufiges Dissekat (n=1)	4 (SD)
Butera	33	6 - 66	63%	6%	20 - 75, median 39	0 - 12, median 0	keine	1
Tanous	22	39 ± 14	64%	27%	29 ± 17	3 ± 5	CS bei Dissekat (n=1)	3
Bruckheimer	22	8 - 39	100%	—	29 ± 9	7 ± 7	CS bei Dissekat (n=1)	9 (SD)

Abkürzungen: CoA - Aortenisthmusstenose, Grad - Gradient, SD - Serielle Dilatation, CS- Covered Stent

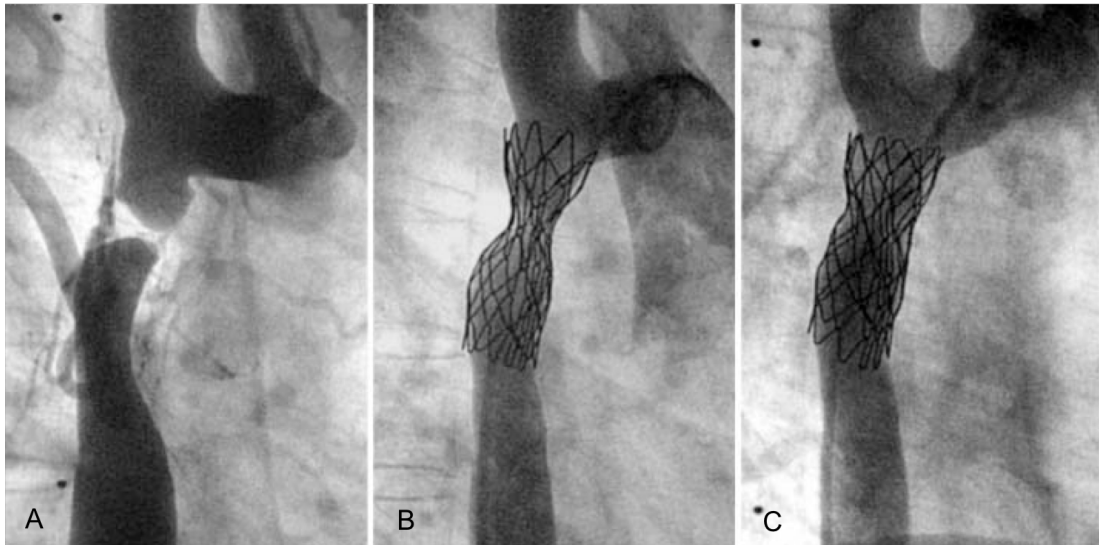


Abb. 29 Serielle Dilatation eines gecoverten Stents bei atretischer Isthmusstenose [116]

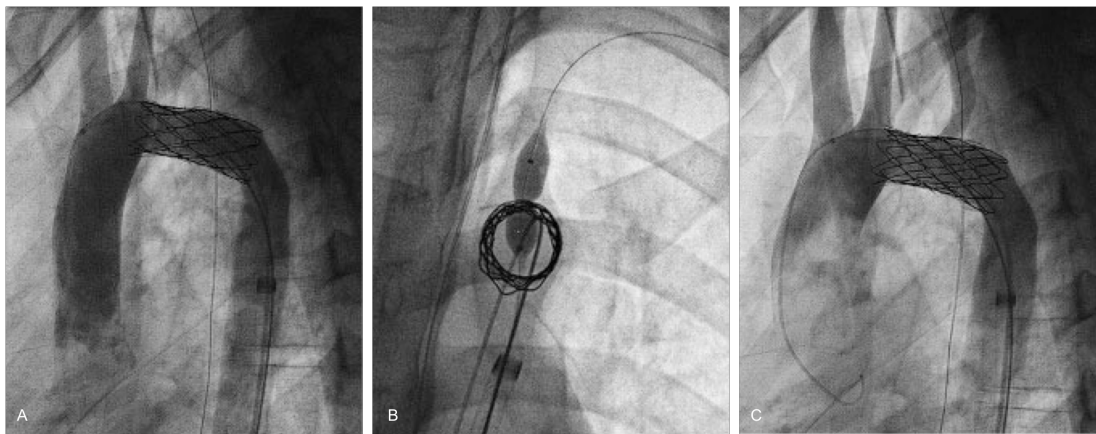


Abb. 30 Revaskularisierung der LSA nach Implantation eines gecoverten Stent [117]

Ein wichtiges Indikationsgebiet für großlumige thorakale Stentgrafts ergibt sich bei postoperativen Aneurysmen, die bei 9% aller Patienten nach operativer Korrektur einer Isthmusstenose beobachtet werden [52]. Die meist asymptomatischen Läsionen werden häufig als Zufallsbefund im Rahmen von Nachuntersuchungen diagnostiziert. Besonders betroffen sind Patienten mit Erweiterungsplastiken (z.B. Subclavian-Flap oder prothetischem Patch), deren Risiko ab dem zehnten postoperativen Jahr exponentiell ansteigt [40]. Zudem kann ein hypoplastischer Aortenbogen zur Entwicklung postoperativer Aneurysmen prädisponieren [37,39]. Die oft zirkumskripten sacciformen Läsionen sind in besonderer Weise geeignet für eine endovaskuläre Therapie (Abb. 31), da in der Mehrzahl der Fälle adäquate Landezonen für eine optimale zirkumferentielle Apposition der Endoprothese zur Verfügung stehen [118-120]. Nach individuellen Vorgaben gefertigte Stentgrafts können bei komplexen Läsionen die potentiell diskrepanten Diameter der Landezonen ausgleichen [63]. Bei aortenbogennahen Aneurysmen stehen heute in vielen Zentren Hybridstrategien mit primärer Revaskularisierung supraaortaler Gefäße und anschließender transfemoraler Stentgraftimplantation zur Verfügung [121-123]. Mit einer Mortalität < 3% stellt die endovaskuläre Stentgraftimplantation eine vielversprechende Alternative zum operativen Zweiteingriff an der thorakalen Aorta dar. Die prozedurale Sicherheit der endovaskulären Therapie ist durch eine Vielzahl kleinerer Studien belegt (Tab. 11) [118-123], eine differenzierte Bewertung kann jedoch erst nach Eingang ersten Langzeitdaten erfolgen [52].

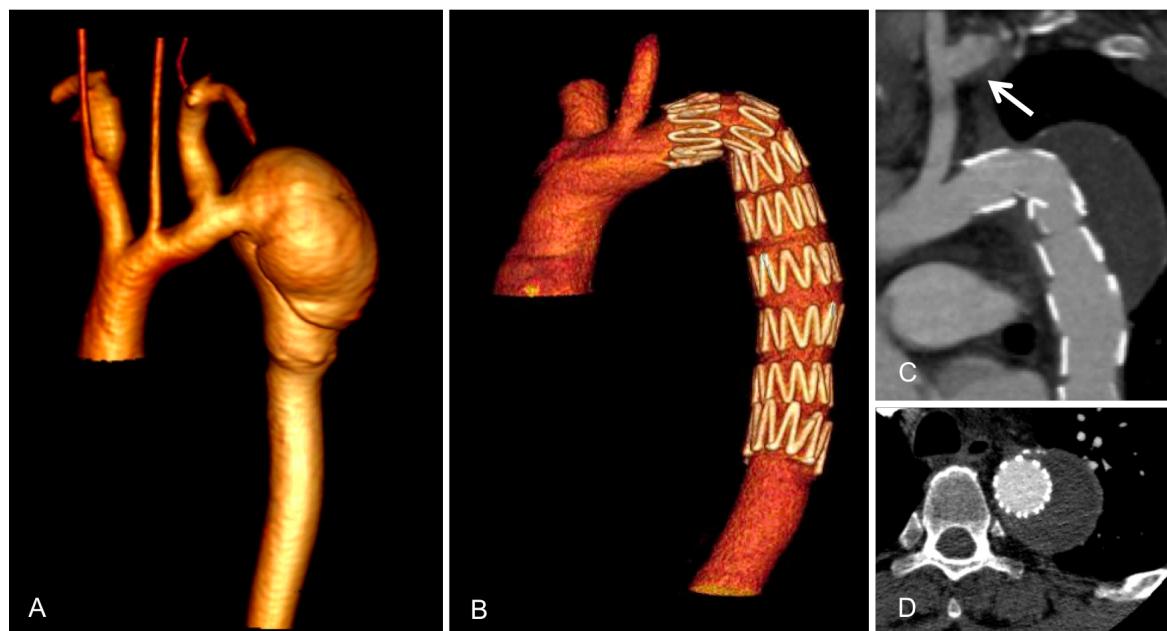


Abb. 31 TEVAR bei postoperativem Aneurysma nach Patch-Aortoplastie einer Isthmusstenose

Tabelle 11 **Ergebnisse nach Implantation thorakaler Stentgrafts bei Patienten mit postoperativen Nahtaneurysmen**

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>N</i>	<i>Mittleres Alter</i>	<i>Jahre nach Operation</i>	<i>Aneurysma (mm)</i>	<i>Follow-Up (Monate)</i>	<i>30 Tage Mortal</i>	<i>Mortal im FU</i>	<i>Persist. Endolak</i>	<i>LSA-Revask</i>	<i>Implantierte Stentsgrafts</i>	<i>Zusätzliche Eingriffe</i>
Ince	2004	6	49	17	53	24	0	1 (16.7%)	nein	nein	6 Talent	Keine
Marcheix	2007	4	32	24	39	8	0	0	nein	nein	4 Zenith	1 x CSBG (MPS)
Midulla	2008	7	48	27	44	37	1 (14%)	0	nein	3 x CSBG	7 Talent	1 x LSA Embol (EL II)
Kutty	2008	9	36	25	63	24	0	0	nein	7 x CSBG	7 Zentith 2 TAG	1 x LSA Embol. (EL II) 1 x CSBG (SSS)
Bell	2003	5	31	23	70	7	0	0	nein	nein	4 TAG 1 Zenith	Keine
Botta	2009	7	46	26	44	45	0	0	nein	3 x CSBG	5 Talent 3 Valiant	1 x LSA Revask. + Sternotomie (EL II)

Abkürzungen: LSA - Linke A. subclavia, CSBG - Carotido-subclavialer Bypass, MPS - Malperfusionssyndrom, EL II - Endoleak Typ II, SSS - Subclavian steal syndrom

5.6 Innovative Entwicklungen auf dem Gebiet der interventionellen Therapie

Echtzeit-Magnetresonanztomographie geführte Aortenintervention

Die Echtzeit-Magnetresonanztomographie hat das Potential, die gegenwärtigen Limitationen der Röntgenstrahlen-geführten Ballonangioplastie und Stentimplantation zu überwinden [124]. Grundvoraussetzung für Interventionen unter MRT-Überwachung sind MRT-kompatible Instrumente bzw. Katheter [125-127]. Dabei erfolgt die Darstellung der Instrumente mithilfe implementierter Antennen und Spulen (aktive Visualisierung) oder durch Interpretation des Katheterartefakts in Relation zu Umgebungsstrukturen (passive Visualisierung). Die MRT erlaubt als nichtinvasives Verfahren, die Gefäßanatomie, auch ohne Gabe von Kontrastmitteln, in beliebiger Schnittführung darzustellen. Die fehlende Strahlenbelastung stellt sowohl für den Patienten, als auch für den Untersucher bei der Durchführung vaskulärer Interventionen einen wesentlichen Vorteil gegenüber röntgenangiographischen Verfahren dar [128]. Zudem ermöglicht es eine beliebig oft wiederholbare Bildakquisition. Durch den hervorragenden Weichteilkontrast kann die MRT aber nicht nur die Gefäßbahn, sondern auch umgebende Strukturen mit hoher Qualität darstellen. Hierdurch kann der Behandlungserfolg unmittelbar im Anschluss an die Intervention kontrolliert werden. Zusätzlich zur Anatomie kann die MRT auch funktionelle Informationen liefern. Flussmessungen können nicht-invasiv in Echtzeit durchgeführt werden und können helfen, den Erfolg einer vaskulären Intervention zu beurteilen. Daher erscheint die Echtzeit-MRT für eine Anwendung im Rahmen thorakaler endovaskulärer Interventionen besonders vielversprechend. Bislang konnte für verschiedene vaskuläre Interventionen an der Aorta, wie z.B. Stentgraftimplantation bei Dissektion oder Stentbehandlung einer Coarctation, gezeigt werden, dass eine Durchführung unter Echtzeit-MRT Kontrolle im Tiermodell möglich ist [129-132]. Erste Erfahrungen am Menschen zeigten in einer Pilotstudie gute Ergebnisse nach MR-geführter Ballonangioplastie adulter Isthmusstenosen [133].

Neue Stent-Technologien

Bei Neugeborenen und Kleinkindern ist der Einsatz konventioneller Stents durch das nicht abgeschlossene somatische Wachstum der Patienten und die daraus resultierenden notwendigen Korrektureingriffe limitiert [134,135]. Mit der Entwicklung biodegradierbarer Stents auf Polylaktid- oder Magnesiumbasis könnten diese Restriktionen in naher Zukunft überwunden werden [136]. Der erste erfolgreiche Einsatz eines biodegradierbaren Magnesiumstents erfolgte 2006 bei einem Neugeborenen mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zur Behandlung einer langstreckigen tubulären Rezidivstenose (Abb. 32) [137]. Ein anderes Konzept besteht im Einsatz sog. „Wachstums-Stents“ deren semizirkumferentielle Hälften mittels resorbierbarer Polydioxanon-Nähte verbunden sind und eine mehrzeitige Aufdehnung des Stent im Kindesalter ermöglichen (Abb. 33) [138]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen jedoch keine marktreifen Lösungen zur Verfügung und es bleibt abzuwarten, ob sich die genannten Konzepte auf Problemfelder der Erwachsenenkardiologie übertragen lassen [139].

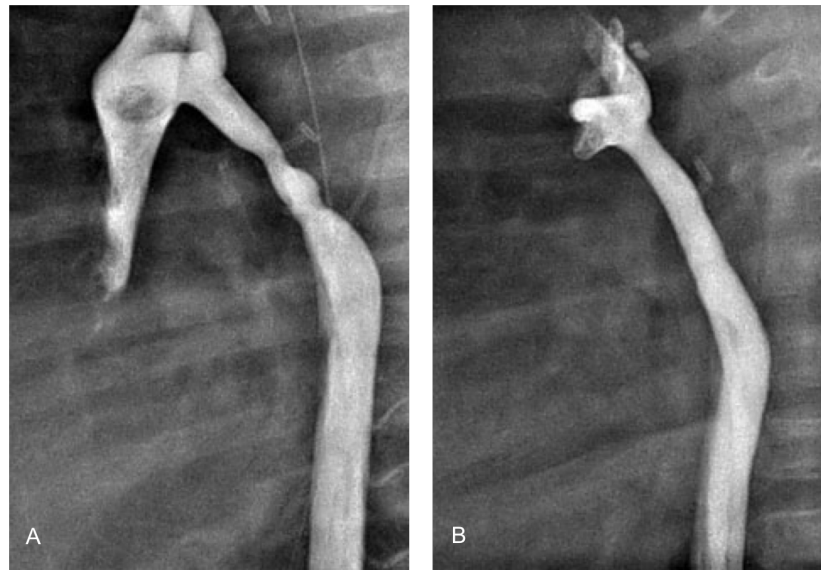


Abb. 32 Einsatz biodegradierbarer Magnesiumstents bei einem Säugling mit Rezidivstenose [137]

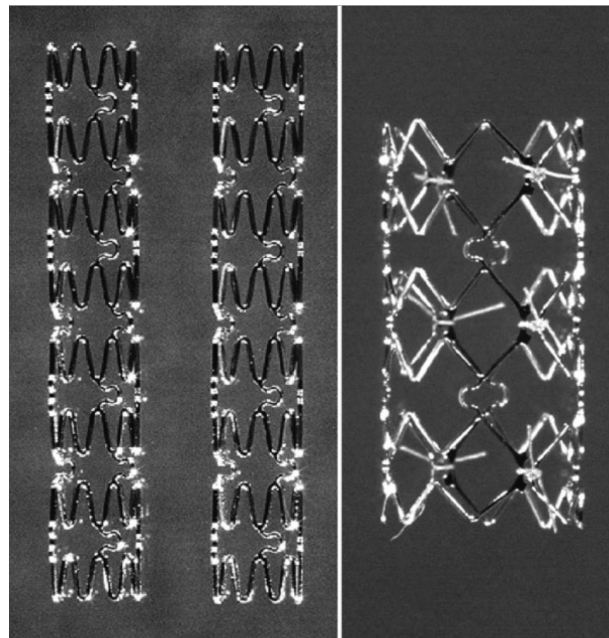


Abb. 33 Der sog. „Wachstums-Stent“ (Growth-Stent) [138]

6. Zusammenfassung

Mit einer Inzidenz von 4 auf 10.000 Lebendgeburten gehört die Aortenisthmusstenose zu den häufigsten kongenitalen Vitien des Menschen und wird bei 5-8% aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern beobachtet. Pathomorphologisch liegt der Erkrankung eine organische Verengung der Aorta durch ektopes Duktusgewebe zugrunde, deren Erstbeschreibung als „Coarctatio aortae“ auf das Jahr 1760 zurückgeht. Bei der Coarctation vom „adulten“ Typ erreichen die betroffenen Patienten häufig ohne Korrektur Eingriff das Erwachsenenalter. Es handelt es sich um eine umschriebene post- bzw. juxtadukta Stenose mit obliteriertem Ductus arteriosus Botalli. Diese Malformation tritt meist isoliert auf und ist gelegentlich mit einer bikuspiden Aortenklappe assoziiert. Leitsymptom der adulten Coarctation ist eine oft therapieresistente Hypertonie der oberen Körperhälfte mit Begleitsymptomen wie Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwindel und Nasenbluten. Erst im mittleren Lebensalter wird die Klinik durch Folgeerkrankungen der chronischen Hypertension wie linksventrikuläre Hypertrophie, myogene Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, zerebrale Blutungen bzw. Ruptur oder Dissektion der thorakalen Aorta dominiert. Ohne operative oder katheterinterventionelle Korrektur verstirbt die Hälfte der Patienten mit adulter Isthmusstenose bis zum 30. Lebensjahr und weniger als 25% der Betroffenen erreichen unbehandelt das 50. Lebensjahr. Die klassische Indikation zur operativen Revision des Aortenisthmus besteht bei therapierefraktärer Hypertonie der oberen Körperhälfte mit einem transstenotischen Gradienten von mehr als 20 mmHg. Bei chirurgischer Korrektur im frühen Erwachsenenalter liegt die Letalität des operativen Eingriffs unter 1%. Im höheren Lebensalter ist die perioperative Komplikationsrate infolge von Begleiterkrankungen und degenerativen Veränderungen der Aorta deutlich erhöht, wobei transiente oder permanente neurologische Defekte und Querschnittslähmungen zu den schwerwiegendsten Komplikationen zählen. Das funktionelle Ergebnis des operativen Eingriffs ist in der Regel gut, problematisch ist jedoch das Auftreten lokaler Aneurysmen und später Restenosen bei bis zu 20% der Patienten. Ungeachtet substantieller Fortschritte im operativen Management ist die mittlere Überlebensdauer der Patienten nach dem chirurgischen Eingriff weiterhin deutlich reduziert. Das Langzeitüberleben wird dabei wesentlich durch eine persistierende arterielle Hypertonie und deren Folgeerkrankungen beeinflusst. Insbesondere ist bei betroffenen Patienten eine akzelerierte koronare Herzerkrankung zu beobachten, die für 37% der späten Todesfälle verantwortlich ist.

Als Alternative zum chirurgischen Vorgehen haben die interventionellen Behandlungsoptionen der Aortenisthmusstenose in den letzten Jahren eine deutliche Erweiterung des Indikationsspektrums erfahren. Das Konzept der endovaskulären Therapie besteht in einer Rekonstruktion des obliterierten Aortenisthmus mittels transfemorale Implantation eines ballonexpandierbaren oder selbstexpandierenden Stents. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der interventionellen Stentversorgung bei 52 erwachsenen Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose vorgestellt und anhand einer umfassenden Literaturanalyse vor dem Hintergrund interdisziplinärer Kontroversen diskutiert. Das von uns favorisierte Rostocker **IRONIC**-Konzept (*Interventional Repair Of Non-Infant Coarctation*) sieht dabei in Abgrenzung zu anderen Arbeitsgruppen die primäre Platzierung eines selbstexpandierenden Stents mit anschließender stentgeschützter Ballonangioplastie des Isthmus vor.

Sämtliche Eingriffe wurden im einem Zeitraum von März 2002 bis Juni 2009 in der Kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Rostock durchgeführt. Alle Patienten konnten im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes von durchschnittlich 3.5 ± 1.7 Tagen technisch erfolgreich behandelt werden. Intraprozedurale Messungen nach Stentimplantation dokumentierten eine Reduktion des aortalen Gradienten von 54.7 ± 9.9 mmHg auf 3.3 ± 2.5 mmHg. Die Analyse der postprozeduralen Schnittbilddiagnostik zeigte eine Vergrößerung des minimalen Coarctationsdiameters von 4.6 ± 1.9 mm auf 18.6 ± 2.5 mm. Intrahospitale Todesfälle sowie neurologische Komplikationen wurden nicht beobachtet. Bei einem Patienten mit gedeckter Aortenruptur wurde im Rahmen eines unkomplizierten Zweiteingriffs ein thorakaler Stentgraft implantiert. Die intrahospitale Morbidität infolge vaskulärer und technischer Komplikationen war vergleichsweise niedrig und liegt deutlich unter den publizierten Zahlen der operativen Therapie. Während eines Beobachtungsintervalls von 47.6 ± 23.0 Monaten verstarb ein Patient an den Folgen eines Hypernephroms (Gesamt mortalität 1.9%); kardiovaskuläre Todesfälle wurden nach Korrektur der Isthmusstenose nicht beobachtet. Der systolische Ruheblutdruck der oberen Körperhälfte fiel im Gesamtkollektiv innerhalb eines Jahres nach Stenting von initial 153 ± 14 mmHg auf 128 ± 11 mmHg ($p < 0.001$). Die Einnahme blutdrucksenkender Pharmaka konnte bei 57.7% der Patienten im Langzeitverlauf beendet werden, die Anzahl antihypertensiver Präparate wurde von durchschnittlich 2.6 auf 0.9 Wirkstoffe pro Patient reduziert. Nach erfolgreicher Korrektur der Isthmusstenose wurden bei insgesamt 6 Patienten elektive kardiovaskuläre Zweiteingriffe durchgeführt (11.5%). Bei 3 Patienten erfolgte ein operativer Ersatz der Aorta ascendens und der Aortenklappe; in den übrigen Fällen wurden symptomatische Stenosen des Koronarsystems bzw. der Carotis interna mittels Kathetertechnik versorgt. Lokale Rezidivstenosen und therapiebedürftige aneurysmatische Läsionen wurden nach Stenting der Aortenisthmus nicht beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben ohne kardiovaskuläre Zweiteingriffe bzw. Todesfälle liegt in unserem Patientenkollektiv 1, 3 und 5 Jahre nach Stentversorgung bei 96.2 ± 2.7 , 88.7 ± 4.9 bzw. $82.2 \pm 6.3\%$.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit rechtfertigen im Einklang mit den aktuellen Studien auf dem Gebiet der endovaskulären und chirurgischen Therapie ein primär interventionelles Vorgehen bei erwachsenen Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose. Die endovaskuläre Versorgung der Aortenisthmusstenose stellt in der Hand des erfahrenen Interventionalisten eine weitgehend unkomplizierte, schmerzarme und narkosefreie Prozedur dar. Kombiniert mit einer aus verkürzten Hospitalisations- und Rehabilitationszeiträumen resultierenden Kostenersparnis sowie mindestens vergleichbaren funktionellen Ergebnissen nimmt die interventionelle Therapie eine zunehmende Bedeutung in der Behandlung der adulten Form der Aortenisthmusstenose ein. Mit Hinblick auf die zunehmende Zahl von erwachsenen Patienten mit kongenitalen Vitien oder operativ korrigierten Folgezuständen sollte an Zentren der Maximalversorgung eine klare Strategie zur Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen etabliert werden. Insbesondere Heart-Teams sind aufgerufen, im interdisziplinären Konsens die notwendigen therapeutischen Schritte unter individueller Berücksichtigung von Alter, Begleiterkrankungen und anatomischen Voraussetzungen einzuleiten. Dabei sollten in Anbindung an ausgewiesene Aortenzentren strukturierte Zuweisernetzwerke und Allokationssysteme entwickelt werden, um die Diagnostik und Behandlung der betroffenen Patienten zu optimieren.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung
ABI	Ankle-Brachial-Index
ACC	Arteria carotis communis
BA	Ballonangioplastie
BAV	Bikuspide Aortenklappe
BES	Ballonexpandierbarer Stent
BMS	Bare metal stent
CV	Covered stent
CoA	Coarctatio aortae
CSBG	Carotido-Subclavialer Bypass
CTA	Computertomographische Angiographie
EL	Endoleak
FU	Follow up
HK	Herzkatheter
IMH	Intramurales Hämatom
ISTA	Aortenisthmusstenose
LSA	Linke Arteria subclavia
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular event
MFS	Marfan-Syndrom
MIP	Maximum intensity projection
MPS	Malperfusionssyndrom
MRA	Magnetresonanztomographie
PSA	Pseudoaneurysma
Re-CoA	Rezidivstenose der Aortencoarctation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEVAR	Thorakale endovaskuläre Aortenrekonstruktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
SES	Selbstexpandierbarer Stent
SSS	Subclavian Steal Syndrom

7.2 Literaturverzeichnis

- 1 Skoda J: Demonstration eines Falles von Obliteration der Aorta. Wochenblatt der Zeitschrift der kaiserlich-königlichen Gesellschaft der Ärzte zu Wien 1855;1:710-722.
- 2 Harikrishnan S, Stigimmon J, Tharakan JM: Intracranial aneurysms, coronary aneurysms and descending aortic coarctation--unreported association. Int J Cardiol 2005;99:329-330.
- 3 Warnes CA: Bicuspid aortic valve and coarctation: Two villains part of a diffuse problem. Heart 2003;89:965-966.
- 4 Hove JR, Koster RW, Forouhar AS, Acevedo-Bolton G, Fraser SE, Gharib M: Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. Nature 2003;421:172-177.
- 5 Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, Adams P, Jr., Lillehei CW, Edwards JE: The developmental complex of "Parachute mitral valve," Supravalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. Am J Cardiol 1963;11:714-725.
- 6 Convens C, Vermeersch P, Paelinck B, Van den Heuvel P, Van den Branden F: Aortic coarctation: A rare and unexpected cause of secondary arterial hypertension in the elderly. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;39:71-74.
- 7 Jenkins NP, Ward C: Coarctation of the aorta: Natural history and outcome after surgical treatment. QJM 1999;92:365-371.
- 8 Campbell M: Natural history of coarctation of the aorta. Br Heart J 1970;32:633-640.
- 9 Hesslein PS, Gutgesell HP, McNamara DG: Prognosis of symptomatic coarctation of the aorta in infancy. Am J Cardiol 1983;51:299-303.
- 10 Koller M, Rothlin M, Senning A: Coarctation of the aorta: Review of 362 operated patients. Long-term follow-up and assessment of prognostic variables. Eur Heart J 1987;8:670-679.
- 11 Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW: Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. Circulation 1971;43:323-332.
- 12 Reifenshtein GH, Levine SA, Gross RE: Coarctation of the aorta; a review of 104 autopsied cases of the adult type, 2 years of age or older. Am Heart J 1947;33:146-168.
- 13 Riehle TJ, Oshinski JN, Brummer ME, Favaloro-Sabatier J, Mahle WT, Fyfe DA, Kanter KR, Parks WJ: Velocity-encoded magnetic resonance image assessment of regional aortic flow in coarctation patients. Ann Thorac Surg 2006;81:1002-1007.

- 14 Hope MD, Meadows AK, Hope TA, Ordovas KG, Saloner D, Reddy GP, Alley MT, Higgins CB: Clinical evaluation of aortic coarctation with 4d flow mr imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:711-718.
- 15 Hom JJ, Ordovas K, Reddy GP: Velocity-encoded cine mr imaging in aortic coarctation: Functional assessment of hemodynamic events. *Radiographics* 2008;28:407-416.
- 16 Inglessis I, Landzberg MJ: Interventional catheterization in adult congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1622-1633.
- 17 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD: Acc/aha 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:e714-833.
- 18 Carr JA: The results of catheter-based therapy compared with surgical repair of adult aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1101-1107.
- 19 Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC: Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989;80:840-845.
- 20 Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH: Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol* 2002;89:541-547.
- 21 Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A: Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:525-531.
- 22 Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, Bobbio M, Morea M, Brusca A: Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J* 1987;57:462-467.
- 23 Keen G: Spinal cord damage and operations for coarctation of the aorta: Aetiology, practice, and prospects. *Thorax* 1987;42:11-18.
- 24 Peters P, Brennan JW, Hughes CF, McGee-Collett M, Parker G: Late quadriplegia after adult coarctation repair. *Ann Thorac Surg* 2003;75:268-270.
- 25 Fawzy ME, Sivanandam V, Galal O, Dunn B, Patel A, Rifai A, von Sinner W, Al Halees Z, Khan B: One- to ten-year follow-up results of balloon angioplasty of native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1542-1546.

- 26 Shaddy RE, Boucek MM, Sturtevant JE, Ruttenberg HD, Jaffe RB, Tani LY, Judd VE, Veasy LG, McGough EC, Orsmond GS: Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 1993;87:793-799.
- 27 Lim DS, Ralston MA: Echocardiographic indices of doppler flow patterns compared with mri or angiographic measurements to detect significant coarctation of the aorta. *Echocardiography* 2002;19:55-60.
- 28 Siblini G, Rao PS, Nouri S, Ferdman B, Jureidini SB, Wilson AD: Long-term follow-up results of balloon angioplasty of postoperative aortic recoarctation. *Am J Cardiol* 1998;81:61-67.
- 29 Greenberg SB, Marks LA, Eshaghpour EE: Evaluation of magnetic resonance imaging in coarctation of the aorta: The importance of multiple imaging planes. *Pediatr Cardiol* 1997;18:345-349.
- 30 Dodge-Khatami A, Backer CL, Mavroudis C: Risk factors for recoarctation and results of reoperation: A 40-year review. *J Card Surg* 2000;15:369-377.
- 31 Hijazi ZM, Fahey JT, Kleinman CS, Hellenbrand WE: Balloon angioplasty for recurrent coarctation of aorta. Immediate and long-term results. *Circulation* 1991;84:1150-1156.
- 32 Anjos R, Qureshi SA, Rosenthal E, Murdoch I, Hayes A, Parsons J, Baker EJ, Tynan M: Determinants of hemodynamic results of balloon dilation of aortic recoarctation. *Am J Cardiol* 1992;69:665-671.
- 33 Clarkson PM, Brandt PW, Barratt-Boyes BG, Rutherford JD, Kerr AR, Neutze JM: Prosthetic repair of coarctation of the aorta with particular reference to dacron onlay patch grafts and late aneurysm formation. *Am J Cardiol* 1985;56:342-346.
- 34 Bromberg BI, Beekman RH, Rocchini AP, Snider AR, Bank ER, Heidelberger K, Rosenthal A: Aortic aneurysm after patch aortoplasty repair of coarctation: A prospective analysis of prevalence, screening tests and risks. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:734-741.
- 35 Parks WJ, Ngo TD, Plauth WH, Jr., Bank ER, Sheppard SK, Pettigrew RI, Williams WH: Incidence of aneurysm formation after dacron patch aortoplasty repair for coarctation of the aorta: Long-term results and assessment utilizing magnetic resonance angiography with three-dimensional surface rendering. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:266-271.
- 36 von Kodolitsch Y, Aydin MA, Koschyk DH, Loose R, Schalwat I, Karck M, Cremer J, Haverich A, Berger J, Meinertz T, Nienaber CA: Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:617-624.
- 37 Bogaert J, Gewillig M, Rademakers F, Bosmans H, Verschakelen J, Daenen W, Baert AL: Transverse arch hypoplasia predisposes to aneurysm formation at the repair site after patch angioplasty for coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:521-527.

- 38 Knyshov GV, Sitar LL, Glagola MD, Atamanyuk MY: Aortic aneurysms at the site of the repair of coarctation of the aorta: A review of 48 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:935-939.
- 39 Maxey TS, Serfontein SJ, Reece TB, Rheuban KS, Kron IL: Transverse arch hypoplasia may predispose patients to aneurysm formation after patch repair of aortic coarctation. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1090-1093.
- 40 von Kodolitsch Y, Aydin AM, Bernhardt AM, Habermann C, Treede H, Reichenspurner H, Meinertz T, Dodge-Khatami A: Aortic aneurysms after correction of aortic coarctation: A systematic review. *Vasa* 2010;39:3-16.
- 41 Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM: Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1641-1647.
- 42 Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL: Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009;104:1001-1006.
- 43 Mullen MJ: Coarctation of the aorta in adults: Do we need surgeons? *Heart* 2003;89:3-5.
- 44 Singer MI, Rowen M, Dorsey TJ: Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am Heart J* 1982;103:131-132.
- 45 Lock JE, Bass JL, Amplatz K, Fuhrman BP, Castaneda-Zuniga W: Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation* 1983;68:109-116.
- 46 Fawzy ME, Awad M, Hassan W, Al Kadhi Y, Shoukri M, Fadley F: Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1062-1067.
- 47 deGiovanni JV, Lip GY, Osman K, Mohan M, Islim IF, Gupta J, Watson RD, Singh SP: Percutaneous balloon dilatation of aortic coarctation in adults. *Am J Cardiol* 1996;77:435-439.
- 48 Koerselman J, de Vries H, Jaarsma W, Muyldermans L, Ernst JM, Plokker HW: Balloon angioplasty of coarctation of the aorta: A safe alternative for surgery in adults: Immediate and mid-term results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:28-33.
- 49 Walhout RJ, Suttorp MJ, Mackaij GJ, Ernst JM, Plokker HW: Long-term outcome after balloon angioplasty of coarctation of the aorta in adolescents and adults: Is aneurysm formation an issue? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:549-556.
- 50 Anagnostopoulos-Tzifa A: Management of aortic coarctation in adults: Endovascular versus surgical therapy. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:290-295.

- 51 O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE: Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation* 1991;83:1923-1939.
- 52 Tanous D, Benson LN, Horlick EM: Coarctation of the aorta: Evaluation and management. *Curr Opin Cardiol* 2009
- 53 Tanous D, Collins N, Dehghani P, Benson LN, Horlick EM: Covered stents in the management of coarctation of the aorta in the adult: Initial results and 1-year angiographic and hemodynamic follow-up. *Int J Cardiol* 2008
- 54 Bruckheimer E, Dagan T, Amir G, Birk E: Covered cheatham-platinum stents for serial dilation of severe native aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:117-123.
- 55 Kenny D, Margey R, Turner MS, Tometzki AJ, Walsh KP, Martin RP: Self-expanding and balloon expandable covered stents in the treatment of aortic coarctation with or without aneurysm formation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:65-71.
- 56 Tzifa A, Ewert P, Brzezinska-Rajszyk G, Peters B, Zubrzycka M, Rosenthal E, Berger F, Qureshi SA: Covered cheatham-platinum stents for aortic coarctation: Early and intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1457-1463.
- 57 Butera G, Piazza L, Chessa M, Negura DG, Rosti L, Abella R, Delogu A, Condoluci C, Magherini A, Carminati M: Covered stents in patients with complex aortic coarctations. *Am Heart J* 2007;154:795-800.
- 58 Golden AB, Hellenbrand WE: Coarctation of the aorta: Stenting in children and adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:289-299.
- 59 Haji-Zeinali AM, Ghazi P, Alidoosti M: Self-expanding nitinol stent implantation for treatment of aortic coarctation. *J Endovasc Ther* 2009;16:224-232.
- 60 Forbes TJ, Garekar S, Amin Z, Zahn EM, Nykanen D, Moore P, Qureshi SA, Cheatham JP, Ebeid MR, Hijazi ZM, Sandhu S, Hagler DJ, Sievert H, Fagan TE, Ringewald J, Du W, Tang L, Wax DF, Rhodes J, Johnston TA, Jones TK, Turner DR, Pedra CA, Hellenbrand WE: Procedural results and acute complications in stenting native and recurrent coarctation of the aorta in patients over 4 years of age: A multi-institutional study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:276-285.
- 61 Mahadevan VS, Vondermuhll IF, Mullen MJ: Endovascular aortic coarctation stenting in adolescents and adults: Angiographic and hemodynamic outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:268-275.
- 62 Carrozza M, Santoro G, Giovanna Russo M, Caianiello G, Calabro R: Stress stent fracture: Is stent angioplasty really a safe therapeutic option in native aortic coarctation? *Int J Cardiol* 2006;113:127-128.

- 63 Nietlispach F, Leipsic J, Wijesinghe N, Webb JG, Carere RG: First-in-man use of a tapered endovascular stent graft for treatment of aneurysm after coarctation repair. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010
- 64 Wang GY, Yang B, Wang ZF, Guo J, Gai LY, Zhi G: Numed cheatham-platinum stent and balloon in balloon delivery catheter for treatment of native coarctation of the aorta. *Chin Med Sci J* 2006;21:65-67.
- 65 Mehta C, Desai T, Shebani S, Stickley J, J DEG: Rapid ventricular pacing for catheter interventions in congenital aortic stenosis and coarctation: Effectiveness, safety, and rate titration for optimal results. *J Interv Cardiol* 2010;23:7-13.
- 66 Chakrabarti S, Kenny D, Morgan G, Curtis SL, Hamilton MC, Wilde P, Tometzki AJ, Turner MS, Martin RP: Balloon expandable stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta--prospective computed tomography assessment of stent integrity, aneurysm formation and stenosis relief. *Heart* 2010;96:1212-1216.
- 67 Santos W, Teixeira A, Martins FM, Anjos R: Recoarctation after fracture of stent implanted for native aortic coarctation: Case report. *Rev Port Cardiol* 2009;28:479-485.
- 68 Trehan V, Nigam A, Bhamri N: Stent fracture: A biomaterial scientist's responsibility or an interventionist's onus? *Indian Heart J* 2007;59:5-8.
- 69 Rohit MK, Garg PK, Talwar K: Stent fracture after stent therapy for aortic coarctation: Nightmares in invasive cardiology. *Indian Heart J* 2007;59:77-79.
- 70 Sridharan S, Yates R, Taylor AM: Optimizing imaging after coarctation stenting: The clinical utility of multidetector computer tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:420-423.
- 71 Ledesma M, Jauregui R, Ceron CK, Gallegos JE, Espinoza CA, Arguero R, Feldman T: Stent fracture after stent therapy for aortic coarctation. *J Invasive Cardiol* 2003;15:719-721.
- 72 Varma C, Benson LN, Butany J, McLaughlin PR: Aortic dissection after stent dilatation for coarctation of the aorta: A case report and literature review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:528-535.
- 73 Collins N, Mahadevan V, Horlick E: Aortic rupture following a covered stent for coarctation: Delayed recognition. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:653-655.
- 74 Tan JL, Mullen M: Emergency stent graft deployment for acute aortic rupture following primary stenting for aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:306-309.
- 75 Alcibar J, Pena N, Inguanzo R, Arriola MJ, Garcia K, Eguia I, Sainz I, Barrenetxea JI: Stent-graft deployment for aortic rupture after stenting for aortic recoarctation. *Tex Heart Inst J* 2007;34:453-456.

- 76 Chessa M, Carrozza M, Butera G, Piazza L, Negura DG, Bussadori C, Bossone E, Giamberti A, Carminati M: Results and mid-long-term follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 2005;26:2728-2732.
- 77 Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, Medina A, Segura J, Lafuente M, Pavlovic D, Hernandez E, Melian F, Espada J: Immediate and follow-up findings after stent treatment for severe coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 1999;83:400-406.
- 78 Pedra CA, Fontes VF, Esteves CA, Pilla CB, Braga SL, Pedra SR, Santana MV, Silva MA, Almeida T, Sousa JE: Stenting vs. Balloon angioplasty for discrete unoperated coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:495-506.
- 79 Hijazi ZM: Catheter intervention for adult aortic coarctation: Be very careful! *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:536-537.
- 80 Butera G, Dua J, Chessa M, Carminati M: Covered cheatham-platinum stents for serial dilatation of severe native aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009
- 81 Holzer RJ, Chisolm JL, Hill SL, Cheatham JP: Stenting complex aortic arch obstructions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:375-382.
- 82 Santoro G, Qureshi S, Russo MG: Transcatheter treatment of "Complex" Aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:247-250.
- 83 Santoro G, Russo MG, Calabro R: Stent angioplasty in aortic arch interruption. *Heart* 2006;92:1570.
- 84 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD: Acc/aha 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: Executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:2395-2451.
- 85 de Bono J, Freeman LJ: Aortic coarctation repair--lost and found: The role of local long term specialised care. *Int J Cardiol* 2005;104:176-183.
- 86 de Bono JP, Freeman LJ: Long term follow up of patients with repaired aortic coarctations. *Heart* 2005;91:537-538.
- 87 Verheugt CL, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Mulder BJ: Long-term prognosis of congenital heart defects: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008;131:25-32.

- 88 Chen SS, Donald AE, Storry C, Halcox JP, Bonhoeffer P, Deanfield JE: Impact of aortic stenting on peripheral vascular function and daytime systolic blood pressure in adult coarctation. *Heart* 2008;94:919-924.
- 89 Hassan W, Awad M, Fawzy ME, Omrani AA, Malik S, Akhras N, Shoukri M: Long-term effects of balloon angioplasty on left ventricular hypertrophy in adolescent and adult patients with native coarctation of the aorta. Up to 18 years follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:881-886.
- 90 Lam YY, Mullen MJ, Kaya MG, Gatzoulis MA, Li W, Henein MY: Left ventricular and ascending aortic function after stenting of native coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 2010;105:1343-1347.
- 91 Lam YY, Kaya MG, Li W, Mahadevan VS, Khan AA, Henein MY, Mullen M: Effect of endovascular stenting of aortic coarctation on biventricular function in adults. *Heart* 2007;93:1441-1447.
- 92 Babu-Narayan SV, Mohiaddin RH, Cannell TM, Muhll IV, Dimopoulos K, Mullen MJ: Cardiovascular changes after transcatheter endovascular stenting of adult aortic coarctation. *Int J Cardiol* 2010
- 93 Vohra HA, Adamson L, Haw MP: Does surgical correction of coarctation of the aorta in adults reduce established hypertension? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:123-127.
- 94 Musto C, Cifarelli A, Pucci E, Paladini S, De Felice F, Fiorilli R, Violini R: Endovascular treatment of aortic coarctation: Long-term effects on hypertension. *Int J Cardiol* 2008;130:420-425.
- 95 Lam YY, Mullen MJ, Kaya MG, Gatzoulis MA, Li W, Henein MY: Left ventricular long axis dysfunction in adults with "Corrected" Aortic coarctation is related to an older age at intervention and increased aortic stiffness. *Heart* 2009;95:733-739.
- 96 Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, D'Orazio S, Stellato S, Battaglia D, Padella V, Caranci F, Continanza G, Dettori O, Capotosto L: Assessment of ascending aorta distensibility after successful coarctation repair by strain doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:729-736.
- 97 Swan L, Kraidly M, Muhll IV, Collins P, Gatzoulis MA: Surveillance of cardiovascular risk in the normotensive patient with repaired aortic coarctation. *Int J Cardiol* 2008
- 98 Ou P, Mousseaux E, Celermajer DS, Pedroni E, Vouhe P, Sidi D, Bonnet D: Aortic arch shape deformation after coarctation surgery: Effect on blood pressure response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1105-1111.

- 99 Ou P, Mousseaux E, Auriacombe L, Pedroni E, Balleux F, Sidi D, Bonnet D: [relationship between aortic arch shape and blood pressure response after coarctation repair]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:767-770.
- 100 Ou P, Celermajer DS, Raisky O, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, Bonnet D, Mousseaux E: Angular (gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair: Evaluation with magnetic resonance flow mapping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:62-68.
- 101 Ou P, Celermajer DS, Mousseaux E, Giron A, Aggoun Y, Szezepanski I, Sidi D, Bonnet D: Vascular remodeling after "Successful" Repair of coarctation: Impact of aortic arch geometry. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:883-890.
- 102 Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, Bonnet D, Mousseaux E: Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J* 2008;155:187-193.
- 103 Ou P, Bonnet D, Auriacombe L, Pedroni E, Balleux F, Sidi D, Mousseaux E: Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 2004;25:1853-1859.
- 104 Senzaki H, Iwamoto Y, Ishido H, Masutani S, Taketazu M, Kobayashi T, Katogi T, Kyo S: Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: Integrated pathophysiology of hypertension. *Circulation* 2008;118:S191-198.
- 105 Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Hess J: Exercise capacity and exercise hypertension after surgical repair of isolated aortic coarctation. *Am J Cardiol* 2008;101:1777-1780.
- 106 Tyagi S, Singh S, Mukhopadhyay S, Kaul UA: Self- and balloon-expandable stent implantation for severe native coarctation of aorta in adults. *Am Heart J* 2003;146:920-928.
- 107 Ghazi P, Haji-Zeinali AM, Shafiee N, Qureshi SA: Endovascular abdominal aortic stenosis treatment with the optimized self-expandable nitinol stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:634-641.
- 108 Ghazi P, Haji-Zeinali AM: Management of stent dislodgment in coarctoplasty of aorta with three overlapping self-expandable nitinol stents. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:264-266.
- 109 Gunn J, Cleveland T, Gaines P: Covered stent to treat co-existent coarctation and aneurysm of the aorta in a young man. *Heart* 1999;82:351.
- 110 Forbes T, Matisoff D, Dysart J, Aggarwal S: Treatment of coexistent coarctation and aneurysm of the aorta with covered stent in a pediatric patient. *Pediatr Cardiol* 2003;24:289-291.

- 111 Pedra CA, Fontes VF, Esteves CA, Arrieta SR, Braga SL, Justino H, Kambara AM, Moreira SM, Sousa JE: Use of covered stents in the management of coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol* 2005;26:431-439.
- 112 Eicken A, Kaemmerer H, Ewert P: Treatment of aortic isthmus atresia with a covered stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:844-846.
- 113 Ewert P, Abdul-Khaliq H, Peters B, Nagdyman N, Schubert S, Lange PE: Transcatheter therapy of long extreme subaortic aortic coarctations with covered stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:236-239.
- 114 Sadiq M, Malick NH, Qureshi SA: Simultaneous treatment of native coarctation of the aorta combined with patent ductus arteriosus using a covered stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:387-390.
- 115 Rehders TC, Petzsch M, Ince H, Kische S, Korber T, Koschyk DH, Chatterjee T, Weber F, Nienaber CA: Intentional occlusion of the left subclavian artery during stent-graft implantation in the thoracic aorta: Risk and relevance. *J Endovasc Ther* 2004;11:659-666.
- 116 Ewert P, Schubert S, Peters B, Abdul-Khaliq H, Nagdyman N, Lange PE: The cp stent--short, long, covered--for the treatment of aortic coarctation, stenosis of pulmonary arteries and caval veins, and fontan anastomosis in children and adults: An evaluation of 60 stents in 53 patients. *Heart* 2005;91:948-953.
- 117 Tsai SF, Hill SL, Cheatham JP: Treatment of aortic arch aneurysm with a numed-covered stent and restoration of flow to excluded left subclavian artery: Perforation and dilation of e-ptfe can be done! *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:385-389.
- 118 Ince H, Petzsch M, Rehders T, Kische S, Korber T, Weber F, Nienaber CA: Percutaneous endovascular repair of aneurysm after previous coarctation surgery. *Circulation* 2003;108:2967-2970.
- 119 Marcheix B, Lamarche Y, Perrault P, Cartier R, Bouchard D, Carrier M, Perrault LP, Demers P: Endovascular management of pseudo-aneurysms after previous surgical repair of congenital aortic coarctation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1004-1007.
- 120 Bell RE, Taylor PR, Aukett M, Young CP, Anderson DR, Reidy JF: Endoluminal repair of aneurysms associated with coarctation. *Ann Thorac Surg* 2003;75:530-533.
- 121 Midulla M, Dehaene A, Godart F, Lions C, Decoene C, Serge W, Koussa M, Rey C, Prat A, Beregi JP: Tevar in patients with late complications of aortic coarctation repair. *J Endovasc Ther* 2008;15:552-557.
- 122 Kutty S, Greenberg RK, Fletcher S, Svensson LG, Latson LA: Endovascular stent grafts for large thoracic aneurysms after coarctation repair. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1332-1338.

- 123 Botta L, Russo V, Oppido G, Rosati M, Massi F, Lovato L, Di Bartolomeo R, Fattori R: Role of endovascular repair in the management of late pseudo-aneurysms following open surgery for aortic coarctation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:670-674.
- 124 Kos S, Huegli R, Bongartz GM, Jacob AL, Bilecen D: Mr-guided endovascular interventions: A comprehensive review on techniques and applications. *Eur Radiol* 2008;18:645-657.
- 125 Kos S, Huegli R, Hofmann E, Quick HH, Kuehl H, Aker S, Kaiser GM, Borm PJ, Jacob AL, Bilecen D: Mr-compatible polyetheretherketone-based guide wire assisting mr-guided stenting of iliac and supraaortic arteries in swine: Feasibility study. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2009;18:181-188.
- 126 Eggebrecht H, Zenge M, Ladd ME, Erbel R, Quick HH: In vitro evaluation of current thoracic aortic stent-grafts for real-time mr-guided placement. *J Endovasc Ther* 2006;13:62-71.
- 127 Kuehne T, Weiss S, Brinkert F, Weil J, Yilmaz S, Schmitt B, Ewert P, Lange P, Gutberlet M: Catheter visualization with resonant markers at mr imaging-guided deployment of endovascular stents in swine. *Radiology* 2004;233:774-780.
- 128 Ozturk C, Guttman M, McVeigh ER, Lederman RJ: Magnetic resonance imaging-guided vascular interventions. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:369-381.
- 129 Saeed M, Henk CB, Weber O, Martin A, Wilson M, Shunk K, Saloner D, Higgins CB: Delivery and assessment of endovascular stents to repair aortic coarctation using mr and x-ray imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:371-378.
- 130 Eggebrecht H, Kuhl H, Kaiser GM, Aker S, Zenge MO, Stock F, Breuckmann F, Grabellus F, Ladd ME, Mehta RH, Erbel R, Quick HH: Feasibility of real-time magnetic resonance-guided stent-graft placement in a swine model of descending aortic dissection. *Eur Heart J* 2006;27:613-620.
- 131 Godart F, Beregi JP, Nicol L, Occelli B, Vincentelli A, Daanen V, Rey C, Rousseau J: Mr-guided balloon angioplasty of stenosed aorta: In vivo evaluation using near-standard instruments and a passive tracking technique. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:639-644.
- 132 Raval AN, Telep JD, Guttman MA, Ozturk C, Jones M, Thompson RB, Wright VJ, Schenke WH, DeSilva R, Aviles RJ, Raman VK, Slack MC, Lederman RJ: Real-time magnetic resonance imaging-guided stenting of aortic coarctation with commercially available catheter devices in swine. *Circulation* 2005;112:699-706.
- 133 Krueger JJ, Ewert P, Yilmaz S, Gelernter D, Peters B, Pietzner K, Bornstedt A, Schnackenburg B, Abdul-Khaliq H, Fleck E, Nagel E, Berger F, Kuehne T: Magnetic resonance imaging-guided balloon angioplasty of coarctation of the aorta: A pilot study. *Circulation* 2006;113:1093-1100.
- 134 Crystal MA, Ing FF: Pediatric interventional cardiology: 2009. *Curr Opin Pediatr* 2010

- 135 Hijazi ZM, Awad SM: Pediatric cardiac interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:603-611.
- 136 Bunger CM, Grabow N, Sternberg K, Goosmann M, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Ince H, Kische S, Nienaber CA, Martin DP, Williams SF, Klar E, Schareck W: A biodegradable stent based on poly(l-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for peripheral vascular application: Preliminary experience in the pig. *J Endovasc Ther* 2007;14:725-733.
- 137 Schranz D, Zartner P, Michel-Behnke I, Akinturk H: Bioabsorbable metal stents for percutaneous treatment of critical recoarctation of the aorta in a newborn. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:671-673.
- 138 Ewert P, Peters B, Nagdyman N, Miera O, Kuhne T, Berger F: Early and mid-term results with the growth stent--a possible concept for transcatheter treatment of aortic coarctation from infancy to adulthood by stent implantation? *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:120-126.
- 139 Mullins CE: Inappropriate stents: Primary cause of failure of stent redilation in coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:557-558.

7.3 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Dr. med. Stephan Kische
Geburtstag und -ort: 13.06.1977, Rostock
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Persönlicher und beruflicher Werdegang

1996	Allgemeine Hochschulreife
1998 - 2004	Studium der Humanmedizin, Universität Rostock
2004	Ärztliche Prüfung, Universität Rostock
2004	Approbation
seit 2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Kardiologie der Medizinischen Klinik I der Universität Rostock, Direktor: Prof. Dr. med. C.A. Nienaber
2009	Promotion, Universität Rostock, Titel: „Die endovaskuläre Implantation von Stentgrafts bei Typ B-Aortendissektion unter prognostischen Gesichtspunkten“ (summa cum laude)
2010	Joachim-Jungius-Preis der Gesellschaft der Förderer der Universität Rostock, Promotionspreis der Gesellschaft der Internisten Mecklenburg-Vorpommerns e.V.
Mitgliedschaften	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Deutsche Gesellschaft für Kardiologie European Society of Cardiology

7.4 Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten in Pub-Med gelisteten wissenschaftlichen Journalen:

1. Turan RG, Bozdog-Turan I, Ortak J, Akin I, **Kische S**, Schneider H, Rehders TC, Turan CH, Rauchhaus M, Kleinfeldt T, Chatterjee T, Sahin K, Nienaber CA, Ince H. Improvement of Cardiac Function by Intracoronary Freshly Isolated Bone Marrow Cells Transplantation in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2011 Jan 24. **(IF 2.387)**
2. Turan RG, Bozdog-Turan I, Ortak J, Akin I, **Kische S**, Schneider H, Turan CH, Rehders TC, Rauchhaus M, Kleinfeldt T, Adolph E, Brehm M, Yokus S, Steiner S, Sahin K, Nienaber CA, Ince H. Improved Mobilization of the CD34(+) and CD133(+) Bone Marrow-Derived Circulating Progenitor Cells by Freshly Isolated Intracoronary Bone Marrow Cell Transplantation in Patients with Ischemic Heart Disease. *Stem Cells Dev*. 2010 Dec 29. **(IF 3.273)**
3. Turan RG, Bozdog-T I, Ortak J, **Kische S**, Akin I, Schneider H, Turan CH, Rehders TC, Rauchhaus M, Kleinfeldt T, Belu C, Brehm M, Yokus S, Steiner S, Sahin K, Nienaber CA, Ince H. Improved Functional Activity of Bone Marrow Derived Circulating Progenitor Cells After Intra Coronary Freshly Isolated Bone Marrow Cells Transplantation in Patients with Ischemic Heart Disease. *Stem Cell Rev*. 2010 Dec 29. **(IF 4.2)**
4. Alozie A, Ince H, Liebold A, **Kische S**. Single-stage hybrid repair of a mycotic lusorian artery aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jan;91(1):e12. **(IF 2.689)**
5. Akin I, Rehders TC, **Kische S**, Schneider H, Turan RG, Kleinfeldt T, Chatterjee TC, Ince H, Nienaber CA. Diffuse coronary spasm during therapeutic hypothermia. *Int J Cardiol*. 2010 Dec 1. **(IF 3.121)**
6. Nienaber CA, **Kische S**, Akin I, Rousseau H, Eggebrecht H, Fattori R, Rehders TC, Kundt G, Scheinert D, Czerny M, Kleinfeldt T, Zipfel B, Labrousse L, Ince H. Strategies for subacute/chronic type B aortic dissection: the Investigation Of Stent Grafts in Patients with type B Aortic Dissection (INSTEAD) trial 1-year outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;140(6 Suppl):S101-8; discussion S142-S146. **(IF 3.037)**
7. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Ince H, Nienaber CA. Thoracic endovascular stent-graft therapy in aortic dissection. *Curr Opin Cardiol*. 2010 Aug 26. **(IF 2.915)**
8. Akin I, Nienaber CA, Chatterjee A, **Kische S**, Rehders TC, Schneider H, Ince H, Chatterjee T. [Coronary intervention - which indications are controversial?]. *Praxis (Bern 1994)*. 2010 Jul 7;99(14):843-52. Review. German. (IF N/A)
9. Akin I, Ince H, Rauchhaus M, **Kische S**, Rehders TC, Wenzel RR, Nienaber CA, Chatterjee T. [Use of diuretics in acute decompensated heart failure]. *Praxis (Bern 1994)*. 2010 Jun 9;99(12):705-14. Review. German. (IF N/A)

10. Kleinfeldt T, Nienaber CA, **Kische S**, Akin I, Turan RG, Körber T, Schneider H, Ince H. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights. Clin Res Cardiol. 2010 Jul;99(7):419-27. Epub 2010 Mar 24. **(IF 2.418)**
11. **Kische S**, Schneider H, Akin I, Ortak J, Rehders TC, Chatterjee T, Nienaber CA, Ince H. Technique of interventional repair in adult aortic coarctation. J Vasc Surg. 2010 Jun;51(6):1550-9. Epub 2010 Mar 11. Review. **(IF 3.77)**
12. **Kische S**, Ince H, Peuster M. Coil occlusion of a subclavian mycotic aneurysm. Catheter Cardiovasc Interv. 2010 Jun 1;75(7):1116-20. **(IF 2.248)**
13. Akin I, Ince H, **Kische S**, Schneider H, Ortak J, Rehders TC, Nienaber CA, Chatterjee T. [Diagnosis and medical treatment of pulmonary arterial hypertension]. Praxis (Bern 1994). 2010 Jan 20;99(2):107-15. Review. German. **(IF N/A)**
14. Akin I, Nienaber CA, **Kische S**, Rehders TC, Ortak J, Chatterjee T, Schneider H, Ince H. Effect of antibiotic treatment in patients with postimplantation syndrome after aortic stent placement. Rev Esp Cardiol. 2009 Dec;62(12):1365-72. **(IF 2.880)**
15. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, **Kische S**, Fattori R, Rehders TC, Kundt G, Scheinert D, Czerny M, Kleinfeldt T, Zipfel B, Labrousse L, Ince H; INSTEAD Trial. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. Circulation. 2009 Dec 22;120(25):2519-28. Epub 2009 Dec 7. **(IF 14.595)**
16. Werner U, Werner D, Heinbüchner S, Graf B, Ince H, **Kische S**, Thürmann P, König J, Fromm MF, Zolk O. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. J Clin Pharmacol. 2010 Feb;50(2):160-8. Epub 2009 Nov 23. **(IF 3.134)**
17. Nienaber CA, **Kische S**, Skriabina V, Ince H. Noninvasive imaging approaches to evaluate the patient with known or suspected aortic disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2009 Nov;2(6):499-506. Review. **(IF 1.783)**
18. Akin I, **Kische S**, Ortak J, Rehders TC, Chatterjee T, Schneider H, Bänsch D, Turan GR, Rauchhaus M, Kleinfeldt T, Adolph E, Nienaber CA, Ince H. [Quadricuspid aortic valve as an unusual cause of severe aortic regurgitation] Med Klin (Munich). 2009 Nov 15;104(11):878-81. Epub 2009 Nov 17. German. **(IF 0.451)**
19. Kleinfeldt T, Schneider H, Akin I, **Kische S**, Gökmen Turan R, Nienaber CA, Ince H. Detection of FMR1-gene in Takotsubo cardiomyopathy: a new piece in the puzzle. Int J Cardiol. 2009 Nov 12;137(3):e81-3. Epub 2009 Jul 19. **(IF 3.121)**

20. **Kische S**, Ehrlich MP, Nienaber CA, Rousseau H, Heijmen R, Piquet P, Ince H, Beregi JP, Fattori R. Endovascular treatment of acute and chronic aortic dissection: midterm results from the Talent Thoracic Retrospective Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jul;138(1):115-24. **(IF 3.037)**

21. Akin I, **Kische S**, Schneider H, Ince H, Nienaber CA. [Thoracic aorta aneurysms]. *Internist (Berl).* 2009 Aug;50(8):964-71. Review. German. **(IF 0.464)**

22. Fattori R, Tsai TT, Myrmel T, Evangelista A, Cooper JV, Trimarchi S, Li J, Lovato L, **Kische S**, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Complicated acute type B dissection: is surgery still the best option?: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Aug;1(4):395-402. (IF N/A)

23. **Kische S**, Nienaber CA, Ince H. Clinical view on experimental stem cell and cytokine research in cardiac disease. *European Heart Journal Supplements* (2008) 10 (Supplement K), K2–K6. **(IF 2.1)**

24. Chatterjee T, Nienaber CA, Schneider H, **Kische S**, Akin I, Rehders TC, Liebold A, Ortak J, Ince H. [Percutaneous aortic valve replacement in high risk patients] *Praxis (Bern 1994).* 2009 Apr 29;98(9):475-80. Review. German. (IF N/A)

25. Akin I, Ince H, **Kische S**, Nienaber CA. Implication of thoracic aortic stent-graft conformability on clinical outcomes. *Acta Chir Belg.* 2009 Jan-Feb;109(1):20-6. Review. **(IF 0.474)**

26. Chatterjee T, Ortak J, Akin I, Adolph E, Kleinfeldt T, **Kische S**, Nienaber CA, Ince H. [Regenerative therapy in cardiology] *Praxis (Bern 1994).* 2009 Mar 18;98(6):321-9. Review. German. (IF N/A)

27. Akin I, **Kische S**, Ince H, Nienaber CA. Indication, timing and results of endovascular treatment of type B dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Mar;37(3):289-96. Epub 2009 Jan 25. **(IF 3.007)**

28. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Chatterjee T, Schneider H, Körber T, Nienaber CA, Ince H. Current role of endovascular therapy in Marfan patients with previous aortic surgery. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(1):59-66. Review. (IF N/A)

29. Ortak J, Akin I, **Kische S**, Nienaber CA, Ince H. Stem cell use for cardiac diseases as of 2008. *Transfus Apher Sci.* 2008 Jun;38(3):253-60. Epub 2008 May 15. Review. **(IF 0.949)**

30. **Kische S**, Ehrlich MP, Nienaber CA, Rousseau H, Heijman R, Piquet P, Ince H, Beregi JP, Fattori R. Mid-term results of endovascular treatment of acute and chronic aortic dissection: Analysis from the Talent Thoracic retrospective Registry (TTR), *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jul;138(1):115-24. **(IF 3.037)**

31. **Kische S**, Akin I, Ince H, Rehders TC, Schneider H, Ortak J, Nienaber CA., Stent-Graft Repair in Acute and Chronic Diseases of the Thoracic Aorta. Rev Esp Cardiol. 2008 Oct;61(10):1070-1086. English, Spanish. **(IF 2.88)**

32. Schneider H, Ince H, Rehders T, Körber T, Weber F, **Kische S**, Chatterjee T, Nienaber CA; Drip&Ship-Netzwerk (District of Rostock Infarct Project & Shipping Patients). Treatment of acute ST Elevation myocardial infarction in a regional network ("Drip & Ship Network Rostock"). Herz. 2007 Dec;32(8):635-40. Review. German. **(IF 0.51)**

33. Bünger CM, Grabow N, Sternberg K, Goosmann M, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Ince H, **Kische S**, Nienaber CA, Martin DP, Williams SF, Klar E, Schareck W. A biodegradable stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for peripheral vascular application: preliminary experience in the pig. J Endovasc Ther. 2007 Oct;14(5):725-33. **(IF 2.682)**

34. Nienaber CA, **Kische S**, Rehders TC, Schneider H, Chatterjee T, Bünger CM, Höppner R, Ince H. Rapid pacing for better placing: comparison of techniques for precise deployment of endografts in the thoracic aorta. J Endovasc Ther. 2007 Aug;14(4):506-12. **(IF 2.682)**

35. **Kische S**, Rehders TC, Akin I, Ince H, Nienaber CA. Role of interventional repair in the thoracic aorta. Future Cardiol. 2007 Jul;3(4):399-412. (IF N/A)

36. Nienaber CA, **Kische S**, Ince H. Thoracic aortic stent-graft devices: problems, failure modes, and applicability. Semin Vasc Surg. 2007 Jun;20(2):81-9. Review. **(IF 1.338)**

37. Nienaber CA, **Kische S**, Zeller T, Rehders TC, Schneider H, Lorenzen B, Bünger C, Ince H. Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETTICOAT concept. J Endovasc Ther. 2006 Dec;13(6):738-46. **(IF 2.682)**

38. Ince H, Rehders TC, **Kische S**, Drawert S, Adolf E, Kleinfeldt T, Petzsch M, Nienaber CA. G-CSF in the setting of acute myocardial infarction. Eur Heart J Suppl (December 2006) 8(suppl H): H40-H45 **(IF 2.1)**

39. Fattori R, Nienaber CA, Rousseau H, Beregi JP, Heijmen R, Grabenwöger M, Piquet P, Lovato L, Dabbech C, **Kische S**, Gaxotte V, Schepens M, Ehrlich M, Bartoli JM. Results of endovascular repair of the thoracic aorta with the Talent Thoracic stent graft: the Talent Thoracic Retrospective Registry. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Aug;132(2):332-9. **(IF 3.037)**

40. Chatterjee T, Ritz A, Rehders TC, Ince H, **Kische S**, Petzsch M, Nienaber CA. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale. Minerva Cardioangiol. 2006 Feb;54(1):31-9. Review. (IF N/A)

41. Eggebrecht H, Nienaber CA, Neuhäuser M, Baumgart D, **Kische S**, Schmermund A, Herold U, Rehders TC, Jakob HG, Erbel R. Endovascular stent-graft placement in aortic dissection: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(4):489-98. Epub 2005 Oct 14. Review. (**IF 8.917**)
42. Ince H, Rehders TC, **Kische S**, Drawert S, Adolf E, Kleinfeldt, Petzsch M, Nienaber CA. G-CSF in the setting of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;8 (Suppl. H):H40-H45 (**IF 2.1**)
43. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, **Kische S**, Freund M, Nienaber CA. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I73-80. (**IF 14.595**)
44. Adolph E, Chatterjee T, Ince H, Eckard H, Rehders T, **Kische S**, Drawert S, Petzsch M, Nienaber CA. [Contrast-media-induced nephrotoxicity] *Dtsch Med Wochenschr*. 2005 Oct 21;130(42):2391-6. Review. German. (IF N/A)
45. Nienaber CA, Zannetti S, Barbieri B, **Kische S**, Schareck W, Rehders TC; INSTEAD study collaborators. INvestigation of STEnt grafts in patients with type B Aortic Dissection: design of the INSTEAD trial--a prospective, multicenter, European randomized trial. *Am Heart J*. 2005 Apr;149(4):592-9. (**IF 4.285**)
46. Ince H, Petzsch M, Rehders TC, **Kische S**, Chatterjee T, Nienaber CA. [Percutaneous Transplantation of Autologous Myoblasts in Ischemic Cardiomyopathy.] *Herz*. 2005 May;30(3):223-231. German. (**IF 0.51**)
47. Ince H, Rehders TC, Petzsch M, **Kische S**, Nienaber CA. Stent-grafts in patients with marfan syndrome. *J Endovasc Ther*. 2005 Feb;12(1):82-8. (**IF 2.682**)
48. Rehders TC, Petzsch M, Ince H, **Kische S**, Korber T, Koschyk DH, Chatterjee T, Weber F, Nienaber CA. Intentional occlusion of the left subclavian artery during stent-graft implantation in the thoracic aorta: risk and relevance. *J Endovasc Ther*. 2004 Dec;11(6):659-66. (**IF 2.682**)
49. Ince H, Petzsch M, Rehders T, **Kische S**, Körber T, Weber F, Nienaber CA. Percutaneous endovascular repair of aneurysm after previous coarctation surgery. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2967-70. Epub 2003 Dec 8. (**IF 14.595**)
50. Ince H, Petzsch M, Rehders T, **Kische S**, Körber T, Weber F, Nienaber CA. Percutaneous endovascular repair of aneurysm after previous coarctation surgery - Response. *Circulation* 2003;109:e317 (**IF 14.595**)

Originalarbeiten in nicht Pub-Med gelisteten Journalen:

1. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Nienaber CA, Rauchhaus, M, Ince H, Schneider H, Liebold A. Review paper Indication for percutaneous aortic valve implantation. Arch Med Sci 2010; 6, 3: 296-302
2. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Ince H, Nienaber CA. Acute aortic syndromes. Medicine - August 2010 (Vol. 38, Issue 8, Pages 450-455)
3. Akin I, **Kische S**, Schneider H, Rehders T, Ortak J, Liebold A, Nienaber CA, Ince H. Who Should Receive a Percutaneous Aortic Valve and Who Should Not? Vascular Disease Management Volume 7, Issue 2 (February 2010). 41-45
4. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Ince H, Böckler D, Nienaber CA. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Aortendissektion. Intensivmed.up2date 2008; 4: 33-48
5. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Ince H, Nienaber CA. Diagnostik und Therapie der chronischen Aortendissektion. Kardio up 2008; 4: 67-81
6. **Kische S**, Ince H, Akin I, Rehders TC, Nienaber CA. Endoluminale Rekonstruktion der aufsteigenden Aorta mit Stentgrafts. Kardioup 2009; 5: 103-109
7. **Kische S**, Akin I, Ince H, Schneider S, Nienaber CA. Risikokonstellation bei akuter Aortendissektion: Bedeutung für die Therapie. Kardiologie up2date Heft 2, 4. Jahrgang, Juni 2008: 102-111
8. Körber T, Schneider H, **Kische S**, Rehders T, Ince H, Nienaber CA. Stellenwert bildgebender Verfahren in der Diagnostik thorakaler Aortenerkrankungen. Kardiologie up2date Heft 1, 4. Jahrgang, März 2008:16-21
9. Akin A, **Kische S**, Rehders TC, Ince H, Nienaber C. Diagnostik und Therapie der chronischen Aortendissektion. Kardiologie up2date Heft 1, 4. Jahrgang, März 2008:67-79
10. Schneider H, Ince H, **Kische S**, Rehders TC, Nienaber CA. Management der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter: Diagnostik, Prognose und Behandlung. Kardiologie up2date Heft 1, 4. Jahrgang, März 2008:85-95
11. Akin I, **Kische S**, Rehders TC, Ince H, Nienaber CA. Diagnosis and management of chronic stable aortic dissection. J Vasc Endovasc Surg 2007;14:209-20
12. **Kische S**, Ince H, Liebold A, Rehders TC, Nienaber CA. Hybridtherapie bei Aneurysma verum des Aortenbogens. Kardiologie up2date Heft 1, 3. Jahrgang, März 2007:13-6

13. Ince H, **Kische S**, Rehders TC, Nienaber CA. Interventionelle Versorgung des Aneurysmas der deszendierenden thorakalen Aorta. Kardiologie up2date Heft 1, 3. Jahrgang, März 2007:71-83
14. Rehders TC, Ince H, Chatterjee T, **Kische S**, Nienaber CA. Percutaneous treatment of aortic dissection. Cardiology International 2006 (Autumn; ISSN: 14688581);7:87-94
15. Chatterjee T, Rehders TC, Ritz A, **Kische S**, Petzsch M, Ince H, Nienaber CA. Perkutaner Verschuß des offenen Foramen ovale nach paradoxer Embolie. Med Welt 2006;57:519-27
16. Rehders TC, Chatterjee T, Ince H, Petzsch M, **Kische S**, Nienaber CA. Endovascular therapy for pathology of the descending thoracic aorta: current status and indications. Kardiovaskuläre Medizin 2005;8:89–96

7.5 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die eingereichte Habilitationsschrift selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Habilitationsschrift wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde bzw. Fakultät vorgelegt.

Ich erkläre, daß ich ein Verfahren zur Erlangung der Habilitation bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe und mir die Bestimmungen der Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock bekannt sind.

Außerdem erkläre ich, dass ich bisher kein Habilitationsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung einer bereits erworbenen Habilitation nicht vorliegt.

Rostock, 01.05.2011

Dr. med. Stephan Kische